

THESIS  
München 1968  
AUS DER UNIVERSITÄTSNERVENKLINIK MÜNCHEN

KOMM. LEITER: PROF. DR. MED. M. KAESS

---

SUBAKUTE PANENCEPHALITIS (LEUKOENCEPHALITIS)

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
MEDICAL CENTER  
STANFORD, CALIF. 94305

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST

UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

HANS LBRUNO

AUS DETMOLD

MÜNCHEN 1968

Druck:  
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT  
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.  
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE  
1 Berlin 33, Garystr. 45

AUS DER UNIVERSITÄTSNERVENKLINIK MÜNCHEN

KOMM. LEITER: PROF. DR. MED. M. KAESS

---

SUBAKUTE PANENCEPHALITIS (LEUKOENOEPHALITIS)

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST

UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

HANS BRUNO

AUS DETMOLD

MÜNCHEN 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frick

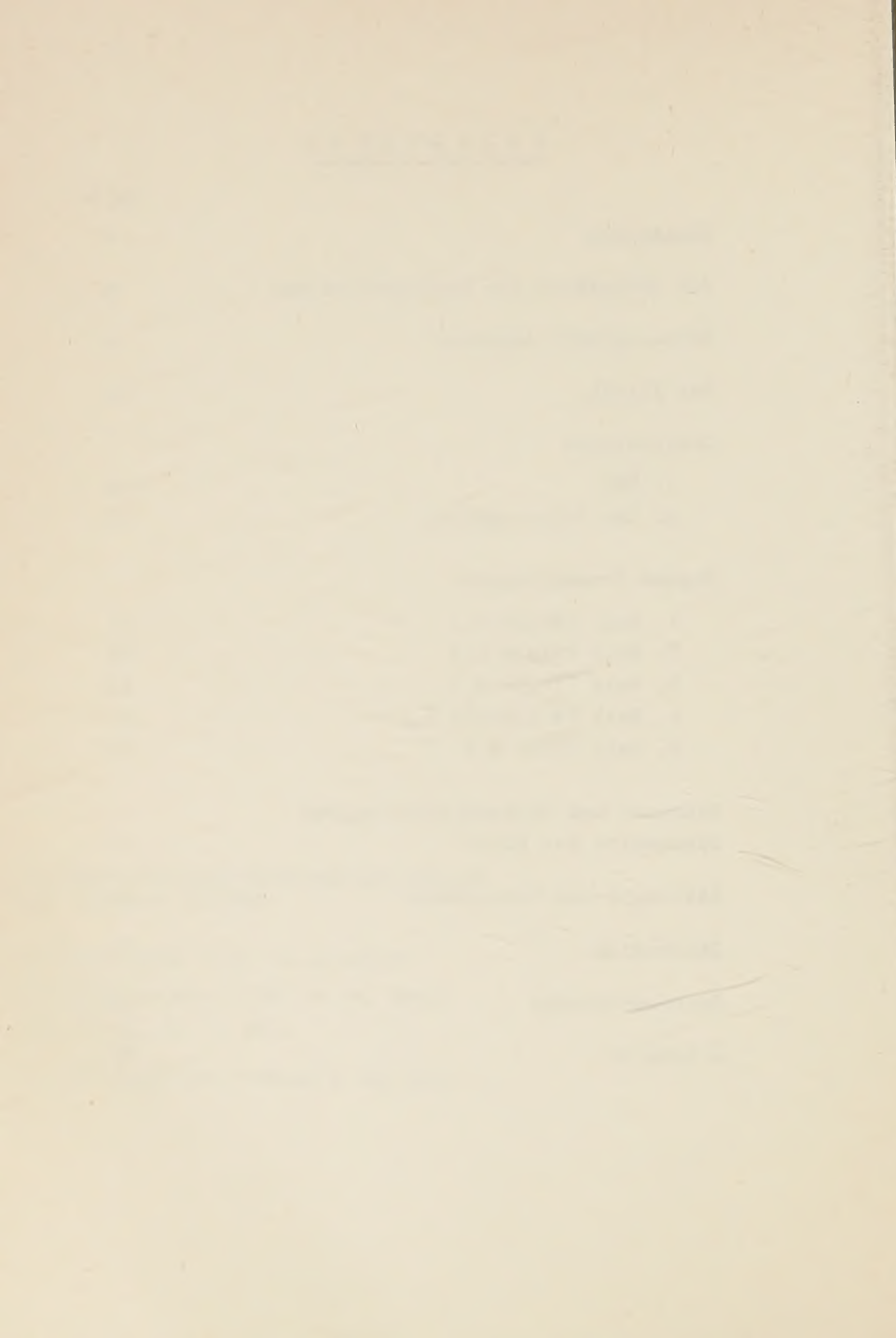
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kaess

Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1968

## G L I E D E R U N G

|                                     | Seite |
|-------------------------------------|-------|
| Einleitung                          | 1     |
| Zur Definition des Krankheitsbildes | 3     |
| Pathologische Anatomie              | 4     |
| Zur Klinik                          | 10    |
| Laborbefunde                        |       |
| 1. EEG                              | 14    |
| 2. Das Liquorsyndrom                | 17    |
| Eigene Beobachtungen                |       |
| 1. Fall (Erika H.)                  | 21    |
| 2. Fall (Simon B.)                  | 32    |
| 3. Fall (Irene B.)                  | 41    |
| 4. Fall (Elisabeth H.)              | 51    |
| 5. Fall (Otto K.)                   | 59    |
| Diagnose und Differentialdiagnose   |       |
| Diskussion der Fälle                | 63    |
| Ätiologie und Pathogenese           | 68    |
| Diskussion                          | 73    |
| Zusammenfassung                     | 79    |
| Literatur                           | 80    |



## Einleitung

Mit dem Begriff "subakute (progressive) Panencephalitis" soll die klinische Einheit eines Krankheitsbildes aus der Gruppe der primären, subakut verlaufenden Encephalitiden bezeichnet werden. Im wissenschaftlichen Schrifttum wird diese Krankheit, je nach dem pathologisch-anatomischen Befund, nach dem Lande der Veröffentlichung und der neurologischen Schule, welcher der betreffende Verfasser nahesteht, im allgemeinen Einschlußkörperchen-Encephalitis (Dawson), (einheimische, noduläre) Panencephalitis (Pette-Döring), bzw. subakute sklerosierende Leucoencephalitis (van Bogaert) genannt.

Die erste Publikation eines Falles von Encephalitis, welcher die unten angeführten Kriterien, soweit nachträglich beurteilbar, erfüllt, scheint der Fall von Bodechtel und Guttman (1931) zu sein (6). Die Autoren beschrieben das Krankheitsbild unter der pathologisch-anatomischen Diagnose: "Diffuse Encephalitis mit sklerosierender Entzündung des Hemisphärenmarks".

Dawson (1933) beschrieb in Amerika einige Encephalitisfälle, die er zunächst als der Encephalitis lethargica zugehörig betrachtete. Als charakteristisches qualitatives pathologisch-anatomisches Merkmal erkannte er die acidophilen, intranukleären Einschlußkörperchen in Nerven- und Gliazellen (Cowdry Typ A), denen die Krankheit besonders im angloamerikanischen Schrifttum ihren Namen verdankt (20).

1938 und dann ausführlich 1939 berichteten Pette und Döring über 4 tödlich verlaufende sowie einen geheilten Fall von "einheimischer Panencephalitis vom Typ der Encephalitis japonica" (66). Bei den vier seziierten Fällen handelt es sich um eine 56 jährige, eine 59 jährige Patientin sowie einen jungen Mann von 17 Jahren und einen 61 jährigen Patienten. Mir scheint, nicht nur auf Grund des Alters, sondern auch auf Grund des Verlaufes

lediglich der Fall 3 dem noch zu umgrenzenden Krankheitsbilde zuzugehören.

Der Ausdruck "Panencephalitis" ist in Anbetracht der diffus über das gesamte Zentralorgan verteilten entzündlichen Veränderungen zutreffend. Die von den Autoren gesehene Ähnlichkeit mit der Encephalitis japonica hielt späteren Untersuchungen nicht stand; 1953 betonten Pette und Kalm (67) die Unterschiede der verschiedenen Krankheiten auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus. Die Gliaknötchen, die zu der Analogie verleiten, finden sich eigentlich nur bei akuten Fällen von Encephalitis japonica. Haymaker (31) schreibt: "In chronischen Fällen (von Encephalitis japonica) bleiben nur kleine, vernarbte Residuen der Rindenläsionen übrig. Das Grau des Thalamus und des Kleinhirns ist am schwersten befallen, sie können Verkalkungsherde enthalten, manchmal sehr reichlich. Das pathologisch-anatomische Bild zeigt keine Ähnlichkeit mit der Encephalitis von Pette - Döring oder Dawson."

Ferner versuchten die Autoren eine größere Gruppe von Panencephalitiden aufzustellen, zu welcher sie neben ihren eigenen Fällen u.a. die japanische Encephalitis und die Fleckfieberencephalitis zählten. Eine solche Gruppierung vornehmlich aufgrund histologischer Ähnlichkeiten ist jedoch vor allem aus ätiologischen Gründen abzulehnen. Seither werden unter der Bezeichnung Panencephalitis verschiedene Krankheitsbilder beschrieben, vornehmlich auch solche des Erwachsenenalters, so daß sich dieser Begriff nicht ohne Zusatz zur Bezeichnung des Krankheitsbildes, welches Thema dieser Arbeit ist, eignet.

Van Bogaert und de Busscher beschrieben 1939 einen Fall von "diffuser entzündlicher Sklerose des Hemisphärenmarks" und verglichen ihn mit dem Falle von Bodechtel und Guttman. Später (7,8) grenzte van Bogaert die Krankheit, die er nun subakute sklerosierende Leukoence-

phalitis (SSLE) nannte, scharf von der entzündlichen Form der diffusen Sklerose (Schildersche Krankheit) ab.

Inzwischen halten die meisten Neuropathologen dafür, daß es sich bei der SSLE und der Einschlußkörperchen-Encephalitis Dawson um dasselbe Krankheitsbild handelt (10, 30). Inzwischen wurde der Befund von Einschlußkörperchen auch bei vielen sonst typischen subakuten sklerosierenden Leukoencephalitiden erhoben. Von der Panencephalitis Pette - Döring zur SSLE sind alle Übergänge möglich (67, 10, 36). Andererseits lassen sich jedoch viele Einzelfälle eindeutig entweder der einen oder der anderen Diagnose zuordnen, so daß viele Neuropathologen an der Unterscheidung festhalten.

Klinisch kann man einer subakuten Encephalitis nicht ansehen, ob sie mehr dem Typus Pette-Döring oder van Bogaert entspricht. Allenfalls kann man sagen, daß die panencephalitischen Bilder häufiger im jugendlichen und frühen Erwachsenenalter vorkommen, die SSLE hingegen eher im Kindesalter (39).

#### Zur Definition des Krankheitsbildes

Das Krankheitsbild der subakuten progressiven Panencephalitis ist eine klinische Diagnose. Pathologisch-anatomisch entspricht ihr ein Prozeß mit beträchtlicher Variationsbreite, der mit der Schwere des Krankheitsbildes nicht übereinzustimmen braucht. Die Diagnose beruht auf:

1. Auftreten im Kindes- oder Jugendlichenalter, meistens Schulalter.
2. Subakuter bis (sub-)chronischer Verlauf. Tödlicher Ausgang nach einigen Monaten bis zu maximal einigen Jahren. Kurzzeitige Remissionen oder längerwährender klinischer Stillstand des Krankheitsbildes können vorkommen.

3. Typischer klinischer Verlauf: Schleichender Beginn mit Wesensänderung, Auftreten von Zuckungen und anderen, oft rhythmischen Hyperkinesen, Versiegen der Sprache, Stupor, allmähliche Versteifung und Tod an zentraler Regulationsstörung oder an einer interkurrenten Affektion.
4. Im Liquor bei sonst normalen oder nur leicht veränderten Werten eine albumino-kolloidale Dissoziation, welcher in der Liquor-Elektrophorese eine extreme, isolierte Gamma-Globulinvermehrung entspricht.
5. Typischer, nach anderer Ansicht sogar pathognomonischer EEG-Befund (Radermecker-Paroxysmen).
6. Bei der Sektion findet man das Bild der Subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (van Bogaert), Einschlußkörperchen-Encephalitis (Dawson) oder Panencephalitis (Pette-Döring).

### Pathologische Anatomie

Die pathologische Anatomie ist in vielen Veröffentlichungen und Handbuchartikeln ausführlich beschrieben worden. Hier soll nur eine knappe Zusammenfassung der Befunde gegeben werden.

Makroskopisch ist das Gehirn bis auf eine geringe Trübung der Meningen und eine geringe Verhärtung der Marklager meistens nichts besonderes anzusehen, häufig ist der makroskopische Aspekt völlig unauffällig. (Greenfield, 30).

Histologisch "stützt sich die Diagnose auf den entzündlichen Prozeß mit seiner gliösen Komponente (diffuse herdförmige und knötchenförmige Gliaproliferation) und seiner mesenchymalen Komponente (plasmolymphocytäre Infiltration) sowie schließlich auf seine Lokalisation (in der weißen Substanz subcortical, im Grau cortico-thalamo-pontin)" (10).

Charakteristisch sind also: einerseits die häufig knötchenförmigen Gliaherde, nach Pette oft in Anlehnung an die Gefäße (67), welche im corticalen Grau, den Stammganglien, Brücken-Kleinhirnkernen und Oliven bevorzugt auftreten. Auch das Rückenmark kann, muß aber nicht beteiligt sein; andererseits ist die weiße Substanz mitbetroffen, insbesondere subcortical und in den Windungstälern. Man findet hier Gliazellproliferation, faserige Gliose und verschiedene Grade des Markscheidenausfalls und des Fettabbaus. Außerdem kommt es zu perivakulärer plasmolymphocytärer Infiltration in der grauen und weißen Substanz.

Es kommt zu Degeneration und Ausfall der Nervenzellen der Rinde und des übrigen Graus in wechselndem Ausmaße. Ferner kann es zu perivaskulärem oder diffusem Ödem kommen.

Van Bogaert betont (10), daß sowohl Ödem, Entmarkung, Fasergliose und Fettabbau vom gemischten oder fixen Typ auch fehlen können.

Im Gegensatz zu der von Brain et al. (13) ursprünglich vertretenen Meinung sind Gliose und Entmarkung unabhängig vom Ausfalle der Ganglienzellen, wie auch Greenfield später betont (30). Ebensowenig stehen die Markgliosen in einem Verhältnis zu der mitunter kaum angedeuteten Entmarkung. Die SSLE gehört nicht zu den Entmarkungskrankheiten (93) im engeren Sinne. Zwischen

faseriger Gliose und Gliazellproliferation besteht ebenfalls keine Korrelation, sondern eher ein umgekehrtes Verhältnis. Die Gliosen sind unabhängig von der Dauer der Erkrankung (10). Van Bogaert gewinnt den Eindruck, daß es sich bei der Gliareaktion um eine direkte Beantwortung der pathogenen Noxe handelt, da eine Korrelation mit dem Ausmaße des Ödems, den Markfaserverlusten oder dem Fettabbau nicht gelingt.

Osetowska (44) befaßt sich ausführlich mit der topographischen Verteilung der Läsionen insbesondere des Cortex. Sie stellte einige verschiedene Verteilungstypen auf. Ferner bemüht sie sich um den Versuch einer Korrelation von klinischem Bild und Verteilung der Läsionen. In vielen Fällen fällt es schwer, angesichts des diffusen Prozesses bevorzugt befallene Regionen zu erkennen.

"Die mikroskopische Untersuchung zeigt in der Tat schwere Läsionen im ganzen Hirn, die (obwohl sie zum Hirnstamm hin und zum Rückenmark geringer werden) so stark die Hemisphären befallen, daß wirklich kein Teil vom Prozeß verschont bleibt." Am häufigsten (1.) ist der Befall am schwersten in der Parietooccipital-Region (28 von 50 Fällen) es folgen (2.) Schläfenlappenregion, verbunden mit schweren Läsionen der Scheitel- und Occipitalregion oder der frontalen und motorischen Gegend (3.) bevorzugter Befall der frontal-motorischen Gegend sowie schließlich (4.) eine Gruppe, bei welcher eine bevorzugte Lokalisation der Läsionen nicht festgestellt werden konnte (7 Fälle).

Innerhalb der grauen Kerne des Endhirns ist der mediale Thalamus am häufigsten stark befallen. Die übrigen Basalganglien sind wechselnd stark lädiert. (Auf Grund ihrer Untersuchungen betont die Autorin, daß die Topographie der Läsionen nicht dem Verteilungsmuster der von Krücke aufgestellten Krankheitsgruppe der Einschlußkörperchen-Encephalitiden entspricht, welche dieser Autor als eigene

nosologische Gruppe aufstellte und mit dem Herpes simplex in Zusammenhang brachte).

Der Versuch der Autorin, ihre verschiedenen Gruppen mit bestimmten klinischen Eigenheiten zu korrelieren, muß als im wesentlichen gescheitert gelten, so daß dieser Einteilung keine praktisch-klinische Bedeutung zugemessen werden kann. Bei Auftreten des Symptoms des Hemiballismus fanden sich in den meisten Fällen Läsionen im Corpus Luysii; einige Fälle mit starken Läsionen in dieser Region zeigten dieses Symptom jedoch nicht, während ein Patient mit ballistischen Bewegungen keine Beteiligung der genannten Struktur zeigte. Die Patienten mit einer Kleinhirnsymptomatik zeigten meistens eine stärkere Affektion dieser Region als sonst. Demgegenüber konstatiert die Autorin drei Beobachtungen mit stärkerer Beteiligung des Cerebellums ohne klinische Entsprechung.

Der Befund von intranukleären Einschußkörperchen wird nicht konstant erhoben und stellt kein notwendiges histologisches Kriterium der Krankheit dar. Im Übrigen hängt es auch von dem Augenmerk ab, das gerade auf dieses Merkmal geworfen wird, sowie von den angewandten Färbemethoden ab; das Fehlen von Einschlüssen läßt sich daher nie beweisen. Das Auftreten der Einschußkörperchen scheint vom Prozeßstadium abzuhängen. Im allgemeinen findet man Kerneinschlüsse eher bei Krankheiten mit einem kürzeren Verlauf, während die mehr chronischen Fälle stärkere Entmarkung und Sklerose der weißen Substanz zeigen sollen (Greenfield, 30), jedoch zeigte der Fall von Landau (48) - 8 1/2 Jahre Verlauf - bei der Sektion Einschußkörperchen. Schiøtt (75) beschrieb einige Fälle, bei denen bei einer Hirnbiopsie Einschlüsse gefunden wurden und später bei der Sektion nicht mehr; in anderen Fällen fand er diese nur bei der Sektion und nicht anlässlich einer Biopsie. Interessanterweise sind ähnliche Beobachtungen bei akuter nekrotisierender Enzephalitis sowie bei einem Fall von verifizierter Herpes simplex

Encephalitis gemacht worden (Spaar, 55), die unter dem klinischen Bilde der akuten nekrotisierenden Encephalitis verlief. Anlässlich einer Operation gewonnenes Hirnmaterial zeigte acidophile Kerneinschlüsse; außerdem ließ sich Herpes simplex-Virus isolieren. Bei der Sektion 26 Tage später ließen sich weder das Virus noch die Kerneinschlüsse nachweisen.

Kerneinschlüsse gelten im allgemeinen als Hinweis für eine Virusaffektion. Von den bekannten Encephalitiden mit erwiesener Virusätiologie zeigen die Herpes simplex, die Herpes B-Encephalitis und die Cytomegalie Kerneinschlüsse vom Typ Cowdry A, neuerdings sind sie bei Masern-Encephalitis nachgewiesen worden (1). Auch die progressive multifokale Leukoencephalopathie, eine seit 1958 bei verschiedenen Grundkrankheiten, insbesondere beim Morbus Hodgkin beschriebene Erkrankung, zeigt meistens diesen Befund (30, 35), ferner akute nekrotisierende Encephalitiden und subakute Encephalitiden.

Was die Kerneinschlüsse dieses Typs eigentlich darstellen, ist noch unbekannt. Jedenfalls sind sie nach allgemeiner Ansicht keine Viruskolonien selbst, wie schon Spatz (1930) betont, sondern eher Degenerationsprodukte der Zellen auf Grund der wahrscheinlichen Viruseinwirkung.

Darüber, ob die Einschlußkörperchen vom morphologischen Standpunkte sich von denen, die bei Herpes-Encephalitiden gefunden werden, unterscheiden oder nicht, gehen die Meinungen auseinander. Van Bogaert sieht keine Unterschiede (nach Osetowska, 69), während nach Greenfield (und anderen Autoren) Unterschiede bestehen. Außer Kerneinschlüssen lassen sich mitunter auch Plasmaeinschlüsse in denselben Zellen finden. Die Kerneinschlußkörperchen sind meist homogen, füllen den größten Teil des Kernes aus und sind von einem "Halo" (Hof) umgeben. Radiäre "Speichen", welche den Einschluß mit der Kernmembran

verbinden , findet man nicht, im Gegensatz zur Herpes-Encephalitis. Kerneinschlüsse können in den Nerven- und Gliazellen des Cortex und der Hirnstammkerne vorkommen, auch in Purkinjezellen und in Rückenmarkszellen des Vorder- und Hinterhorns (13). Nähere Einzelheiten über Morphologie, Topographie sowie die bei Einschlußkörperchenbefall auftretenden degenerativen Zellveränderungen siehe bei Greenfield (30).

Eine Reihe von Fällen zeigt weitere Besonderheiten. Es kann zu Nekrosen in der grauen und besonders der weißen Substanz kommen, bis zum ausgeprägten Status spongiosus. Das Extrem in dieser Richtung dürfte wohl der Fall von Schubert (78) darstellen. Auch die Beteiligung des peripheren Nervensystems ist beschrieben worden.

Trotz der beträchtlichen Variationsbreite des pathologisch-anatomischen Bildes ist der klinische Verlauf in fast stereotyper Weise derselbe; van Bogaert (1956): "Alle diese Variationen (mit oder ohne Entmarkung, mit oder ohne Einschlußkörperchen, mit oder ohne Gliose, mit oder ohne Nekrosen, mit oder ohne peripheren Befall) besitzen das gleiche klinische Erscheinungsbild. Wir haben in neurologischer Hinsicht keinen entscheidenden Grund, aus ihnen getrennte Krankheiten zu machen. Vielmehr bringen diese Varianten unserer Ansicht nach - bevor eine neue Einteilung notwendig wird - die Grenzen der individuellen Reaktion des Nervensystems im Verlaufe der Krankheit zum Ausdruck".

## Zur Klinik

Neben dem typischen EEG und der meist extremen Gammaglobulinerhöhung im Liquor ist es gerade die klinische Einheit des Krankheitsbildes, welche es erlaubt bzw. geradezu fordert, diese Krankheit aus der heterogenen Gruppe der "atypischen" primären Encephalitiden herauszuheben. Van Bogaert betont, daß seit 1942 sämtliche seiner Fälle intra vitam diagnostiziert wurden (10).

In der Regel befällt die Krankheit Patienten des Kindes-, Jugendlichen- und frühen Erwachsenenalters. Eine Geschlechtsbevorzugung läßt sich bei großen Beobachtungsserien nicht feststellen. Der Verlauf ist meistens subakut bis subchronisch, progredient und führt meistens innerhalb von 3 bis 12 Monaten zum Tode. Auch chronische Fälle, in einigen Beobachtungen Verläufe über 8 Jahre, (Landau et al, 48) sind veröffentlicht worden. Remissionen von manchmal mehrjähriger Dauer sind mehrfach beschrieben worden (24, 48), sie stellen jedoch eher die Ausnahme dar. Heilungen bzw. Defektheilungen scheinen vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus möglich (67), vereinzelte Fälle sind veröffentlicht worden, sie halten aber nach meiner Ansicht keiner strengen Kritik stand (46,62), abgesehen von dem Fall von Lebascle (49), bei dem es sich jedoch auch um eine langdauernde Remission handeln könnte.

Die Krankheit beginnt meistens schleichend mit vorwiegend psychischer Symptomatik. Wann bei den jungen Patienten die ersten Auffälligkeiten bemerkt werden, hängt daher von der Aufmerksamkeit der

Umgebung ab. Aus diesem Grunde läßt sich ein genaues Datum des Krankheitsbeginns häufig nicht fixieren. In wenigen Fällen ist der Beginn sozusagen apoplektiform, und ein generalisierter Anfall kann die erste Manifestation sein. Im weiteren Verlauf zeigen diese Fälle gegenüber den anderen keine Besonderheiten.

Häufig, aber keineswegs regelmäßig, schließt sich der Beginn des Leidens an einen fieberhaften Infekt, eine Grippe, Impfung an; ein Fall nach Pockenschutzimpfung (89).

Dem Alter der Patienten entsprechend weisen oft nachlassende Schulleistungen auf den allmählich einsetzenden intellektuellen Verfall hin. Die Kinder ändern sich charakterlich und werden gleichgültiger, passiv, bedrückt, manchmal agitiert, aggressiv oder enthemmt.

Nicht ganz selten entwickelt sich eine symptomatische Psychose mit schizophrener Färbung. Optische und olfaktorische Halluzinationen sind mehrfach beschrieben worden (9, 29), auch ein Fall mit akustischen Trugwahrnehmungen (23). Kataleptische und stuporöse Bilder, Mutismus, Negativismus können vorkommen, so daß die anfängliche Diagnose nicht ganz selten Schizophrenie lautet. Mit dem Fortschreiten des Prozesses wird die exogene Färbung deutlicher und es schließen sich spezielle Symptome an, Sprechstörungen, Verarmung der Sprache, Aphasien, praktische und gnostische Fehlleistungen.

Früher oder später im Verlaufe des Leidens, mitunter auch bereits zu Beginn, treten motorische Erscheinungen auf, die besonders anfangs wie zufällig wirken können, als "affenartiges Gehabe" anmuten (10, van Bogaert), während gleichzeitig der

psychische Abbau fortschreitet. Typischerweise treten die motorischen Erscheinungen rhythmisch auf, Zuckungen im Bereich des Gesichts, der Bulbi oder eines oder mehrerer Körpersegmente. Die Zuckungen (periodischen Spasmen) sollen beinahe pathognomisch sein (H. Metz und Mitarb., 56). Der Beginn ist plötzlich, abrupt wie ein Myoklonus, endet aber nicht so plötzlich wie dieser, sondern hält gewöhnlich für mindestens 1 Sec. an; die Bewegung wird gewissermaßen "eingefroren, bevor sie sachte wegschmilzt". Sie treten repetitiv auf, eine Rhythmisierung kann im Anfang noch fehlen. Im Übrigen kann es auch zum "periodischen Antispasmus" kommen, repetitive, akinetische Episoden. Die Anschauungen werden elektromyographisch gestützt: Bei aktiver Innervation zeigt sich periodisch eine kurzdauernde Relaxation mit elektrischer "Stille". (Pampligione, 61).

Die Bewegungsstörungen können ein- oder doppelseitig sein. "Alle bekannten Störungen der unwillkürlichen motorischen Funktionen kommen zur Beobachtung und oft ist es unmöglich, eine treffende Beschreibung der choreatischen, athetotischen, hemiballistischen, myoklonischen, im Nach- und Durcheinander auftretenden Erscheinungen zu geben" (67). Es kann zu plötzlichen Wein- und Schreiausbrüchen kommen, generalisierte und fokale Anfälle, auch Status, können hinzutreten. Kurzdauernde Zustände von plötzlichem Tonusverlust bringen die Patienten zu Fall oder ins Stolpern, wenn sie noch nicht voll bettlägerig sind. Gleichzeitig können Paresen auftreten: zentrale Facialisparesen, Hemiplegien oder Monoplegien, auch halbseitige Erhöhungen des Muskeltonus. Passager oder dauernd können Pyramidenbahnzeichen feststellbar sein. Gerade das Nebeneinander von Paresen und Hyperkinesen ist recht bezeichnend (van Bogaert).

Unmerklich kommt es zu einer zunehmenden Rigidität, zum Auftreten der tonischen Halsreflexe, primitiver Automatismen und anderer Manifestationen der Decortication. Die zentralen Fehlregulationen äußern sich in Temperaturanstiegen, vasomotorischen Krisen und Schweißausbrüchen. Gleichzeitig lassen häufig die Hyperkinesen nach; es kommt meistens zu einer zunehmenden Kachexie, mitunter trotz genügender Kalorienzufuhr (2). In psychischer Hinsicht findet man in den Finalstadien das apallische Syndrom (Kretschmer). Der Tod erfolgt an einer Komplikation (meist Bronchopneumonie) oder an zentralen Regulationsstörungen in Hyperthermie.

Ophthalmologischerseits findet sich nicht selten eine Stauungspapille, ein Papillenödem oder eine Hyperämie des Fundus. In einigen Fällen sind Chorio-retinitiden und Sehnervenatrophie beschrieben worden.

Die Therapie ist bisher machtlos. Corticoide und Antibiotica scheinen keinen entscheidenden Einfluß auf den Verlauf zu haben.

Der Verlauf läßt sich zwanglos in drei Stadien einteilen:

Stadium I mit schleichend einsetzender Wesensänderung, Stadium II mit rhythmischen Hyperkinesen und Krampfanfällen,

Stadium III mit allmählich zunehmender extrapyramidaler Tonussteigerung, Nachlassen der Bewegungsunruhe und zentralen vegetativen Entgleisungen.

## Laborbefunde

Hier interessieren im Wesentlichen nur das EEG und die Liquoruntersuchungen, in geringerem Maße auch die Serumelektrophorese.

### 1. Das EEG

Der erste Hinweis auf das kennzeichnende EEG ist in der ausgezeichneten Fallbeschreibung von Balthasar (1944) enthalten (2). J. Radermecker hat das EEG bei subakuter sklerosierender Leukoencephalitis ausführlich besprochen und auf seine große diagnostische Bedeutung hingewiesen (71, 72). Die Beobachtungen sind von anderen Untersuchern für Fälle von Panencephalitis und Einschlusskörperchen-encephalitis bestätigt worden.

Es gelingt jedoch nicht in jedem Falle, die typischen Veränderungen zu finden. Außerdem ist der Zeitpunkt ihres Auftretens recht verschieden. Mitunter gehen die EEG-Veränderungen anderen klinischen Erscheinungen voraus und erlauben dann schon eine Diagnose im ersten Stadium der Krankheit. In anderen Fällen treten sie erst sehr spät oder gar nicht auf. In der Regel sind wiederholte Untersuchungen nötig. Die charakteristischen Alterationen sind also nicht obligatorisch; andererseits erlaubt in typischen Fällen schon allein das EEG die Diagnose zu stellen.

Nach Radermecker und Poser (72) soll das Hirnstrombild folgende Merkmale aufweisen:

1. Verlangsamung des Grundrhythmus bis zur schließlichen kompletten Desintegration.
2. Früher oder später kommt es zu Ausbrüchen hochgespannter komplexer Wellen über dem Grundrhythmus, die dieselbe, allmähliche Desintegration erleiden.

Die Morphologie dieser Komplexe variiert von Ausbrüchen langsamer 1 bis 2/sec. Wellen, die irgendeiner schnellen Komponente folgen, bis zum lang-samen Ausbruch, der an alterierte K-Komplexe erinnert. Die Amplitude ist immer sehr hoch und kann 250 bis 400 Mikrovolt erreichen.

3. In den vorderen Ableitungen und bei hochge-spannter Tätigkeit kann das Graphoelement unter der Maske einer Abflachung von ein bis zwei Sekunden Dauer erscheinen, welche häufig dem Paroxysmus folgt oder diesem vorangeht.

4. Um signifikant zu sein, sollten die Komplexe die folgenden Kriterien erfüllen:

a. Eine schnelle Komponente, Spitze oder scharfe di- oder polyphasische Welle soll einem Ausbruch lang-samer Wellen abnehmender Amplitude vorausgehen.

b. Während einer Ableitung sollen die Paroxysmen in regelmäßigen Abständen erscheinen. Sie können durch einen geeigneten Reiz gestört werden; der so aus der Reihe gebrachte Komplex wird von einer kompensato-rischen Pause gefolgt. Danach herrscht wieder der alte Rhythmus.

c. Während einer Aufzeichnung ist die Morphologie der Komplexe einer bestimmten Ableitung konstant, obwohl sie von einer Ableitung zur anderen meistens verschieden ist. Ebenso wie der Rhythmus kann sich auch die Morpho-logie der Ausbrüche von Tag zu Tag ändern.

d. Die Paroxysmen sind bilateral, gewöhnlich synchron und symmetrisch.

Die Frequenz der Komplexe schwankt im allgemeinen zwischen 6 und 12 pro Minute, maximal 15 bis 18, mindestens 3 bis 4 pro Minute. Meistens, nicht immer, sind sie zeit-lich korreliert mit den unwillkürlichen Bewegungs-abläufen, diese treten im allgemeinen gleichzeitig auf, sie können den Komplexen in regelmäßigen Abständen vorangehen bzw. folgen.

Die Ursache dieser eigenartigen Veränderungen ist unbekannt. Nach allgemeiner Ansicht sind sie nicht Ausdruck der Rindenschädigung sondern subcorticaler Veränderungen. Radermecker vermutet, daß es durch die tiefgreifenden Veränderungen in der Substantia reticularis des Zwischen- und Mittelhirns im dort lokalisierten Weckapparat zur Freisetzung diencephaler Automatismen kommt, die , nach oben und unten gleitet, einerseits die EEG-Komplexe, andererseits die rhythmischen Hyperkinesen bewirken.

Der Befund von spezifischen EEG-Veränderungen bei einer besonderen Form von Encephalitis ist im Grunde überraschend (59). Die Aufzeichnung der elektrischen Aspekte der Hirntätigkeit ist eine funktionelle Untersuchung, welche lediglich über Art, Ausmaß und Lokalisation der Funktionsstörung Aufschluß geben kann, nur selten über deren Ursache. Die Verschlechterung der Grundtätigkeit ist, wie zu erwarten, Ausdruck der diffusen corticalen Schädigung. Die rhythmischen Komplexe sind Ausdruck subcorticaler Schädigung, deren Lokalisation wichtiger sein dürfte, als deren Ursache. Andersartige Schädigungen mit ähnlicher Verteilung der Läsionen müßten also ein gleichartiges EEG verursachen können. Einzelne Beobachtungen sprechen dafür, daß ähnliche EEG-Muster auch bei anderen Affektionen vorkommen können (59, 17, 62, 94). Schon aus diesen grundsätzlichen Erwägungen ergibt sich, daß das EEG, wie sonst auch, nur im Rahmen des gesamten klinischen Bildes beurteilt werden darf.

Carels (1960) berichtet über ähnliche Befunde bei Myoklonus-Epilepsie (Unverricht) und amaurotischer Idiotie. Jedoch waren in diesen Fällen die Komplexe weniger regelmäßig, auch die Abstände unregelmäßiger.

## 2. Das Liquorsyndrom

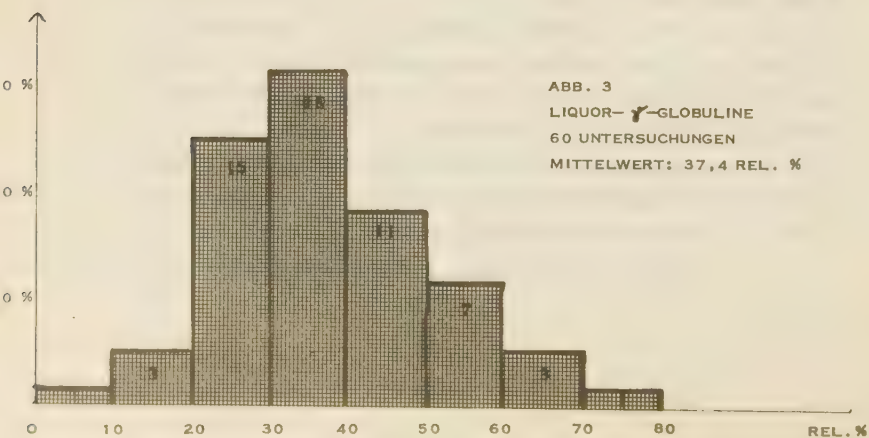
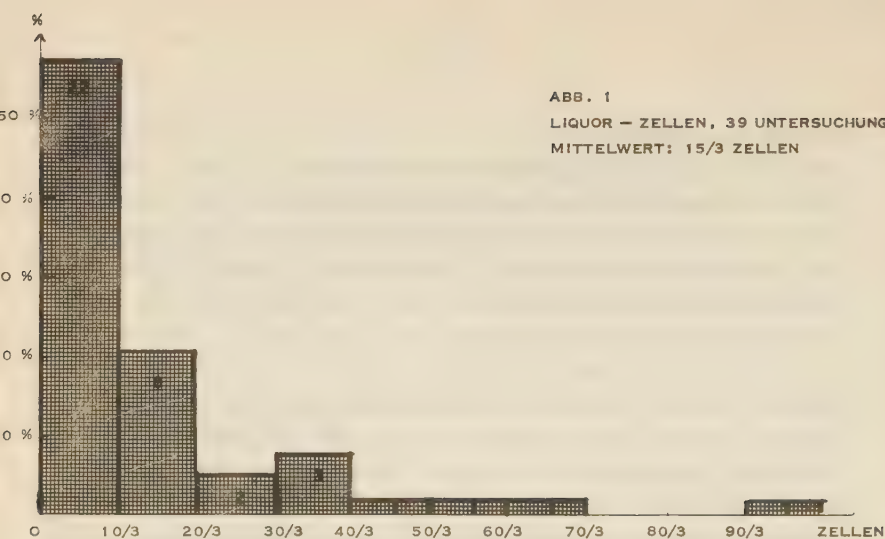
ist in erster Linie gekennzeichnet durch einen extremen, selektiven Anstieg der Liquor-Gammaglobuline. Bei den Kolloidreaktionen äußert sich dieser in der Regel durch den sogenannten Paralysetyp. Die übrigen Liquorbefunde sind meistens normal oder nur wenig von der Norm abweichend.

Um eine Aussage über die "Variationsbreite des Liquorbefundes" machen zu können, wurden 62 Literaturfälle mit zum Teil detaillierten Angaben über den Liquor zusammengestellt (3, 20, 41, 42, 47, 65, 72, 74, 76, 91), insgesamt 72 Untersuchungen. Die folgenden statistischen Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Untersuchungen. Zellen (Abb. 1)

32 Fälle, 39 Untersuchungen. Mittelwert 15/3, die Streuung betrug 20,3/3 Zellen. Der Durchschnittswert von 15 täuscht insofern, als die Werte 30 mal (77 %) unter 20/3 lagen. Die höchsten Werte waren 96/3 (Bauer), 63/3 (Tarsika), und 56/3 Zellen (Bauer). 0/3 Zellen wurden 3 mal gefunden. Eventuell sind einige der höheren Werte auf vorher oder gleichzeitig mit der Liquorentnahme durchgeführte Eingriffe zurückzuführen (Pneumencephalographie).

### Gesamt-Eiweiß (Abb. 2)

56 Fälle, 63 Liquoren. Mittelwert 46,0 mg %, mittlere Abweichung 22,2. Höchste Werte: Bei einem Fall von Petsche und Mitarbeitern vorübergehend 112 und 120 mg %, die Patientin war in den vorangehenden Wochen häufig punktiert worden, wobei das Protein im Normbereich lag. Eventuell muß man diese Erhöhung als reaktiv deuten. 96/3 Zellen und auch 96 mg % Protein hatte der bereits erwähnte Fall von Bauer, 2 weitere Werte liegen über 80 mg %, alle übrigen unter 75 mg %.



Liquor-Gammaglobuline (Abb. 3)

54 Fälle, 60 Elektrophoresen. Durchschnittswert: 37,4 rel. %. Die Standardabweichung betrug 13 rel. % (2 s-Bereich: 11,4 - 63,4). Der höchste Wert betrug 70,1 rel. %, der niedrigste 4,2 rel. % (Petsche), dieser Liquor wurde präterminal nach langwährender Corticoidtherapie entnommen. Über einen ähnlichen Fall berichtet Kolár (ebenfalls präterminal und unter Corticoiden Absinken der Gammaglobuline auf normale Werte) (41).

Im Unterschied zum Liquor ist das Serum-Pherogramm nicht oder nur wenig verändert. Mitunter sind die Serum-Gamma- und Alpha-2-Globuline erhöht. Bei 45 Fällen und 48 Elektrophoresen war das Serum-Gammaglobulin durchschnittlich auf 21,8 rel. % erhöht. Auffälligerweise fanden sich in einer Serie bulgarischer Autoren (14 Fälle, 91) konstant Gammaglobulin-Erhöhungen, durchschnittlich auf 31,8 rel. %. Abzüglich dieser Fälle ergibt sich für die übrigen Untersuchungen ein Mittel von 17,8 rel. %. Bei 36 Fällen, insgesamt 39 Seren waren die Alpha-2-Globuline auf durchschnittlich 9,9 rel. % leicht erhöht. Möglicherweise sind die Veränderungen der Serum-Elektrophorese Ausdruck interkurrenter Affektionen, unabhängig von der zerebralen Erkrankung.

Der Gammaglobulin-Quotient (Petsche und Mitarbeiter, 65) = Liquor-Gammaglob.

Serum -Gammaglob. (jeweils in rel. %), der normalerweise etwa 0,5 beträgt, gibt einen ungefähren Anhalt für das Ausmaß der intrathekalen Gammaglobulinbildung (26, 27); er ist insbesondere bei chronisch-entzündlichen Krankheiten des zentralnervösen Systems erhöht (m. S., Paralyse). Er konnte bei 37 Fällen 40 mal bestimmt werden. Im Mittel war er auf 2,06 erhöht; bei den 14 Fällen von Usunoff und Mitarbeiter betrug er 1,2. Abzüglich dieser 14 Fälle ergibt sich

für den Rest ein Mittelwert von 2,43. Dieser Wert ist höher als bei anderen Erkrankungen des Nervensystems und kann als diagnostisches Kriterium herangezogen werden (65).

Zusammenfassend ergibt sich: (1.) Die Zellzahl ist in der Regel normal oder gering erhöht. Ausnahmsweise kommen Pleocytozen bis über 90/3 Zellen vor.

(2.) Das Gesamt-Eiweiß liegt im oberen Normbereich mit breiter Streuung. Ausnahmsweise und vorübergehend

(unter dem Einfluß wiederholter Punktionen?) können Werte über 100 mg % vorkommen. (3.) Konstant sind die

Liquor-Gammaglobuline selektiv stark erhöht, auf durchschnittlich 24,4 bis 40,4 rel. %. Präterminal und unter Steroid-Therapie können sie auf normale und subnormale Werte abfallen. (4.) Keine oder nur geringe Alterationen der Zusammensetzung der Serum-Eiweißkörper (Erhöhung der Alpha-2 und Gammaglobuline).

(5.) Der Gammaglobulin-Quotient ist stark erhöht auf über 2,0 im Durchschnitt als Hinweis auf extrem starke "liquoreigene" Gammaglobulinproduktion.

Eine Korrelation der Dynamik des Krankheitsbildes mit dem Liquorbefund ist bisher nicht nachweisbar; bestenfalls kann man häufig erkennen, daß es kurz vor dem Tode zu einem Absinken der Gammaglobuline im Liquor kommt.

(H. Bauer, Kolár).

Kolár (41) veröffentlichte einen chronisch verlaufenden Fall, der innerhalb von 3 Jahren 42 mal lumbalpunktiert wurde; die Zellzahl betrug im Durchschnitt 5/3, das Eiweiß 43 mg %. Bei 17 Elektrophoresen betrug das Gammaglobulin durchschnittlich 27,4 rel. %. Der höchste Zellwert war 42/3, nachdem 2 Tage vorher eine andere Punktion durchgeführt worden war, das Gesamteiweiß hatte seinen höchsten Wert mit 82 mg %, nachdem im vorangegangenen Monat 4 Punktionen vorgenommen worden waren. Der Patient wurde mit Corticoiden per os und intrathekal behandelt, zeitweise kam es unter der Therapie zu einem Absinken der Gammaglobuline und einem nur schwachen Ausfall

der Goldsolreaktion; niedrigster Gamma-Globulin Wert:  
16,5 rel. %.

Die Liquoruntersuchung eignet sich zur Frühdiagnose (H. Metz und Mitarb.) und kann anderen Erscheinungen, welche eine Diagnose erlauben, vorangehen, wie besonders der Fall von Stadler (85) zeigt.

Eine weitere Auftrennung der pathologisch erhöhten Gammaglobuline gelingt mit Hilfe der Agargelelektrophorese und der Liquor-Immunelektrophorese.

Zur Methode der Agargelelektrophorese (nach Wieme): Die Eiweißfraktionen werden nach ihrer relativen Mobilität (= rel. Wanderungsgeschwindigkeit,  $mr$ ) und ihrer quantitativen Vermehrung bestimmt. Die  $mr$  wird mit Hilfe von Testsubstanzen bestimmt, die man gleichzeitig mit der wie üblich konzentrierten Liquorprobe laufen läßt (Albumin und depolymerisiertes Dextran). Die Differenz zwischen der maximalen Absorption von Albumin und depolymerisiertes Dextran wird als Einheit genommen, das Albumin hat dann die  $mr = 1,0$ ,  $dpD = 0,0$ . Die V-Fraktion läuft schneller zur Anode als das Albumin und hat eine  $mr$  von mehr als 1,0, (= 1,22), die "langsamsten" Gammaglobulinfraktionen (Gamma 5 und 6) haben eine "negative"  $mr$ . Die verschiedenen Fraktionen werden wie üblich photometrisch bestimmt.

Bei 11 Fällen Löwenthals (52) waren die Gammaglobulin-Unterfraktionen (Gamma - 1 bis 5) durchschnittlich auf 3.7, 4.5, 6.2, 10.6 und 3.8 rel. % erhöht (Normalwerte: 2.2, 3.5, 0.8; Gamma-2, 4 und 5 erscheinen bei den meisten normalen Liquoren nicht). Gamma 4 und Gamma 5 erschien in 90 resp. 63 % seiner Fälle. Kolár (41) berichtet über 2 Fälle mit starker Erhöhung der Gamma-6-Globuline, auf 9.2 und 33.7 rel. %.

Dencker und Kolár (21) führten immunelektrophoretische Untersuchungen mit Liquoren von 9 Patienten durch. Dabei fanden sie eine Erhöhung von 7 S - Gammaglobuline im anodischen und kathodischen Anteil. Der Anstieg der anodischen 7 S-Globulinen war stärker als bei irgendeiner anderen von den Autoren untersuchten Krankheit.

Im kathodischen Teil war bei den 7 S-Globulinen eine deutliche Anschwellung festzustellen; diese könnte mit der Vermehrung der "langsamen" Gammaglobuline in der Agar-Elektrophorese übereinstimmen.  $\beta_2$  A-Globuline und  $\beta_2$  Makroglobuline, die wie die 7 S-Globuline zu den Immunglobulinen gehören, waren stark vermindert oder nicht nachweisbar. Hierin unterscheidet sich diese Erkrankung deutlich von der multiplen Sklerose, bei welcher insbesondere die  $\beta_2$  A-Globuline meistens erhöht sind. Dieser Befund spricht für einen differenten immunopathologischen Prozeß bei diesen beiden Krankheiten (Dencker).

Die Seren derselben Patienten zeigten immunoелеktrophoretisch keine Auffälligkeiten.

### Eigene Beobachtungen

#### 1. Erika H., geb. 6.2.50, gest. 6.3.65

Die kleine Patientin war das älteste von drei Geschwistern, die Familien- und soziale Anamnese, die frühkindliche und Schulentwicklung zeigten keine Besonderheiten; sie war bis zum Beginn ihrer Krankheit immer eine mittelmäßige Schülerin. Außer einigen Kinderkrankheiten (Masern, Mumps, Keuchhusten und Otitiden) war sie nie ernsthaft krank gewesen. Menarche mit 13 Jahren.

Am 25.5.64 wurde das Kind in einer auswärtigen Klinik aufgenommen (Überweisungsdiagnose: Verdacht auf Psychose, unklare Anfälle, tic-artige Zuckungen mit den Armen und Beinen). Nach Angaben der Eltern war Erika etwa 3 Monate vorher wegen ihrer schlechten Handarbeiten von der Lehrerin vor den anderen Kindern "blamiert worden", seither habe sie vor dieser wöchentlichen Arbeitsstunde immer große Angst gehabt. Vor etwa 10 Wochen habe sie eine "heftige Grippe" durchgemacht, sie war etwa 14 Tage lang krank und hatte heftiges Erbrechen. Fieber wurde nicht gemessen. Sie ging dann wieder in die Schule.

Etwa 8 Tage später habe "das Reißen" angefangen. Einige Wochen vorher schon war den Eltern aufgefallen, daß das sonst freundliche und hilfsbereite Mädchen etwas mürrisch und unlustig wurde, häufig über Müdigkeit klagte; am liebsten hätte es den ganzen Tag geschlafen.

Die Bewegungsunruhe begann mit leichten Zuckungen der Arme und Beine, die sich im Laufe der nächsten 8 Wochen derart verstärkten, daß das Mädchen kaum mehr allein gehen konnte; manchmal knickten die Beine ein, so daß sie des öfteren, mehrmals täglich, hinfiel, auch vom Stuhl stürzte sie. Gleichzeitig wurde der Kopf bald nach der einen, bald nach der anderen Seite geschleudert, Gesichtszuckungen traten hinzu. Sie verschüttete Kaffee, ließ gehaltene Gegenstände fallen und schrieb sehr schlecht. Subjektiv hatte das Mädchen außer einer in der letzten Zeit zunehmenden Müdigkeit und nachlassendem Appetit keine Beschwerden, an Gewicht hatte sie abgenommen. Sie gab an, daß "das Reißen" um so schlimmer würde, je mehr sie es zu beherrschen suchte. Die Zuckungen träten auch nachts auf, was von der Mutter bestätigt wurde.

#### Aufnahmebefund:

Großes, blasses und mageres Mädchen, altersgemäß entwickelt, normalkräftiger Körperbau, an den inneren Organen kein krankhafter Befund.

Neurologischer Befund: Zeichen vegetativer Fehlregulation. Sie schwitzt stark an den Händen, die Extremitäten sind feucht, zyanotisch; Cutis marmorata.

Leichte Lidspaltendifferenz, die Pupillen sind weit, links eine Spur weiter als rechts. Die Muskeldehnungsreflexe sind insgesamt sehr lebhaft mit erschöpflichen Fußkloni, keine Seitendifferenzen. Keine Spastik und keine Pyramidenbahnzeichen, keine Paresen. Während der Untersuchung choreiforme Bewegungsunruhe, Schleuderbewegungen meist des

des rechten Armes und Beines, wobei es zu ruckartigen Bewegungen des Kopfes zur Gegenseite kommt, gleichzeitig werden die Augen geschlossen, dabei ticartige Gesichtsverzerrung ("etwa einer Abwehrbewegung voller Entrüstung ähnlich").

Fachpsychologischer Eingangsbefund (Diagnose): "Milieu-bedingte hysterische Reaktion bei insgesamt geringer Belastbarkeit und Intelligenzhemmung als Ausdruck einer Überforderungssituation. Nachuntersuchung erforderlich". Sie wurde am 16.6.64 psychologisch nachuntersucht. Aus dem ausführlichen Befund: " Erika wirkt mimikarm, wenig kontaktfähig ... bei spontaner Zuwendung schlägt sie ticartig mit Armen und Beinen nach einer Seite, meist nach links. Oft verdreht sie dabei die Augen oder dreht ruckartig den Kopf zur Seite. Bleibt sie längere Zeit unbeachtet, ist sie wesensmäßig ruhiger, wird dann in ihren gesamten Bewegungen lockerer, doch sind auch dann leichte Bewegungen immer wieder festzustellen .... Gemütsmäßig wirkt sie wie abgekapselt... Auch die Leistungsfähigkeit leidet erheblich unter der dauernden psychischen Anspannung, in der sie sich zur Zeit befindet. Erika hat deutliche intellektuelle Ausfälle bei Aufgaben, die handlungsgebunden sind... Sie versagt bei Arbeiten, die planende Voraussicht und Übersicht verlangen... sie kann wesentliches von Unwesentlichem nicht trennen. Ihre Aufgabenbewältigung ist betont kleinkindlich... Das Denken verläuft in stereotyp festgelegten Bahnen. Bei erhöhten Anforderungen verkrampft sie sich sehr und wird nervös und aufgereg.

Bei der augenblicklichen Leistungsfähigkeit wäre Erika unfähig, die Volksschule zu bewältigen...

Der Verdacht, daß es sich bei Erika um erhebliche Schuldgefühle und Selbstbestrafung handelt, liegt nahe. Wenn auch immer wieder versucht ist zu denken, daß für eine organische Erkrankung die Bewegungen zu willkürlich und "adressiert" anmuten, ist doch ein organischer Herd primär nicht auszuschließen.

**Diagnose:** Organisch bedingte Koordinationsstörungen mit hysterischem Überbau und erheblicher Intelligenzhemmung bzw. Intelligenzabbau.

**Vorschlag:** Hysterische Komponente durch psychotherapeutische Aussprache auszuschließen versuchen. Dann medikamentöse Einstellung".

Während des ersten stationären Aufenthalts konnte die Patientin noch gehen, ihre Mahlzeiten einnehmen, sich allein anziehen und in Begleitung sogar spazieren gehen. Gelegentlich kam es zu leichteren Stürzen im Bewegungsturm.

Der hirnelektrische Befund war bei der ersten Ableitung leicht abnorm, die weiteren Ableitungen wurden aber als noch im Bereich der Norm liegend gedeutet (s.u.). Laut Überweisungsbericht war die Lumbalpunktion o.B., die Schädelleeraufnahmen ohne Hinweis für intracranielle Drucksteigerung oder Verkalkungen, so daß man sich auf Grund des scheinbar fehlenden organischen Substrates mit der Diagnose "psychogene Hyperkinesen mit Ausdruckswert" begnügte. - Die Patientin wurde einer intensiven Einzeltherapie unterzogen, medikamentös wurden Versuche mit Reserpin und Chlorpromazin gemacht. Schließlich wurde die Patientin in leicht gebessertem Zustand am 24.8. nach Hause entlassen.

Am 7.12.64 wurde das Kind in erheblich verschlechtertem Zustand wieder aufgenommen. Zwischenzeitlich ist es dem Mädchen eine Zeit lang besser gegangen; jedoch 14 Tage vor der Wiederaufnahme erkrankte sie erneut mit Fieber, Erbrechen, Durchfall und gleichzeitiger Verstärkung der motorischen Unruhe. Jetzt konnte sich nicht mehr alleine laufen.

Ungefähr 6 Tage vor der Wiederaufnahme klagte das Mädchen erstmals über Sehschwäche: Sie gab zu Hause an, daß sie kurze Zeit gar nicht sehen könne, dann aber wieder für Stunden alles sehe.

Diesmal ergab sich bei der Kontrolluntersuchung des Augenhintergrunds links der Verdacht auf eine beginnende Stauungspapille. Das EEG war abnorm mit diffusen Anomalien ohne Seitendifferenzen, nach dem EEG wurde der Verdacht auf eine Myoklonus-Epilepsie geäußert. Ein Therapieversuch wurde mit Zentronal comp., Injektionen von Phenobarbital und Valium gemacht.

Zur Abklärung des unklaren Krankheitsbildes wurde die Patientin am 29.12.64 in die Universitätsnervenklinik verlegt.

**Befund bei der Aufnahme in der Nervenklinik:**

Das Mädchen befindet sich noch in einem befriedigendem Allgemein- und Ernährungszustand. Intern keine Besonderheiten, Blutdruck 130/90 mm Hg.

Neurologisch: Die Fundi sind bei der Bewegungsunruhe schlecht einzusehen, Verdacht auf beidseitige beginnende Stauungspapille. Sehstörungen: Auf einem maschinenbeschriebenen Blatt erkennt die Patientin das Bild einer Schauspielerin. Die Pupillen sind weit und isocor, sie reagieren ausgiebig auf Licht. Soweit bei der mangelnden Mitarbeit und der Bewegungsunruhe, die auch die Augen erfaßt, zu beurteilen ist, bestehen keine Augenmuskelparesen. Rechtsseitige zentrale Facialisparesie. Kein Nystagmus, an den übrigen Hirnnerven kein pathologischer Befund. Muskeleigenreflexe sind mit Ausnahme der fehlenden Achillesreflexe seitengleich lebhaft auslösbar, die Bauchhautreflexe fehlen in allen Etagen. Keine Anzeichen einer Pyramidenbahnläsion. Soweit prüfbar, ist auch die Sensibilität intakt, die Koordination ist nicht prüfbar. Die Sprache ist verwaschen. Keine Zeichen vegetativer Dysregulation.

Der Muskeltonus der linken ist mehr als der der rechten Körperhälfte erhöht, die Innervation scheint willkürlich zu erfolgen. Die Patientin ist in ständiger Bewegungsunruhe: Sie reißt plötzlich den Mund auf, gleichzeitig verstärkte ruckartige Bewegungen des Kopfes zur linken Seite, dabei blicken beide Augen nach links oben. Beide Unterarme und Unterschenkel werden rhythmisch in tonisch-klonischer Folge angewinkelt, rechts betont. Örtlich und zeitlich ist die Patientin desorientiert. Fragen beantwortet sie zögernd mit verwaschener Sprache, sie versagt bei einfachsten Rechenaufgaben. Die vorläufige Diagnose lautet: "Extrapyramidale Hyperkinese, die noch einer Klärung bedarf. Postencephalitisches Syndrom?"

Weiterer Verlauf: Ende Januar 65 ließ die Bewegungsunruhe allmählich nach, gleichzeitig erhöhte sich der Tonus der gesamten Skelettmuskulatur. Deutliches Zahnradphänomen an den Armen, der Beintonus ist beidseitig spastisch erhöht; erstmals am 29.1. wird das Babinskische Zeichen rechts positiv. Der Kopf ist zur Seite gedreht und wird in das Kissen gebohrt, dabei kein Meningismus. Sie wird zunehmend schläfriger, desorientiert, läßt unter sich, reagiert kaum mehr auf Ansprache. Der Blick ist konstant nach oben gerichtet. Laut augenärztlichem Befund schwankt die beidseitige Stauungspapille zwischen 1,5 und 2,5 Dptr. Nachdem Anfang Februar auf Grund des Liquorbefundes und des typischen EEG's die Diagnose einer subakuten Panencephalitis gesichert ist, wird eine Cortisontherapie, ut aliquid fiat, eingeleitet, die ohne Einfluß auf den weiteren Verlauf bleibt.

Schmatzende Mundbewegungen treten hinzu, die Augenbewegungen werden lebhafter, ohne daß Gegenstände fixiert werden. Es kommt zu vegetativen Krisen mit massiven Schweißausbrüchen, hochrotem Gesicht und leichtem Temperaturanstieg. Zeitweise erbricht sie, Mitte Februar wird ein generalisierter Anfall beobachtet. Motorisch wird sie

zunehmend ruhiger; am 6.3.65 kommt es zu einem Temperaturanstieg auf 42° und Tod an zentralem Kreislauf- und Atmungsversagen.

#### Radiologische Untersuchungen:

Eine Thoraxaufnahme und Schädelaufnahmen in 3 Ebenen ergaben normale Verhältnisse. Am 5.1.65 wurde eine Carotisangiographie links, am 7.1. eine lumbale Pneumencephalographie vorgenommen. Bei der Gefäßfüllung zeigte sich ein ungewöhnlich hypoplastisches Stück an der linken Carotis interna, das sich vom Hals bis zum Eintritt in die Schädelbasis fortsetzte. Der intracranielle Arterienverlauf war normal und ohne Hinweis auf eine Raumbeschränkung oder Gefäßneubildung. - Bei der Luftfüllung gelang keine Darstellung der inneren Liquorräume, die subarachnoidale Luftfüllung über den Hemisphären, an der Basalzisterne und in der hinteren Schädelgrube war nicht auffällig. Die Ventrikulographie am 12.1. brachte keine neuen Gesichtspunkte, die (kleinen) Ventrikel waren nicht verlagert.

#### Hirnelektrische Befunde:

EEG's wurden am 27.5.64, am 16.6.64, am 21.8.64, während des zweiten Krankenhausaufenthaltes am 12.12. und am 17.12.64 abgeleitet. In der Universitätsklinik wurden 4 weitere Aufzeichnungen am 30.12.64, am 2., 12. und 27. Februar 65 geschrieben. Das erste EEG wurde als leicht abnorm, die beiden folgenden als noch im Bereich der Norm liegend beurteilt. Bei einer Nachuntersuchung der Kurve fallen rhythmische Entladungen, die von Artefakten nicht sicher unterscheidbar sind, in regelmäßigen Abständen alle 10 - 13 sec. auf.

(Dieses erste EEG wurde Herrn Priv. Doz. Dr. Kugler vorgelegt, der es folgendermaßen beurteilt:

" Die nochmalige Durchsicht der Kurve bestätigt das Vorliegen von Labilitätszeichen bei einer im Vergleich zur altersgemäßen Norm niedrigen Alpha-Tätigkeit mit Überlagerten Thetawellen. Im Abstand von 10 bis 13 sec. treten in der Kurve Gruppen von sehr unregelmäßigen langsamen und raschen Wellen auf, die von Bewegungs- und Muskelartefakten nicht unterscheidbar sind. Jedoch kann die Periodizität der Bewegungen als abnormer Rhythmisierungsvorgang bei Kenntnis der klinischen Einzelheiten den Verdacht auf eine subakute sklerosierende Leukoencephalitis ergeben.")

Bei der 2. Ableitung treten solche Entladungen etwa alle 16 sec., bei der dritten alle 8 bis 10 sec. auf. Bei der 2. Aufnahme zeigten die beiden Ableitungen vom 12. und 17. Dezember stärkere Allgemeinveränderungen, eine weitere Beurteilung dieser Kurven war durch zahlreiche Bewegungsartefakte erschwert. Es wurde der Verdacht auf eine Myoklonus-Epilepsie geäußert. Das Hirnstrombild, das am 30.12. in der Nervenklinik abgeleitet wurde, war ebenfalls von zahlreichen Bewegungsartefakten überlagert. Nur in manchen Pausen war eine angedeutete, unregelmäßige Grundtätigkeit zu erkennen, ohne sichere Seitendifferenzen. Eine weitergehende Auswertung der Kurve war nicht möglich. Am 2.2. reagiert die Patientin kaum auf Ansprache, hat die Augen fast immer offen, wenn sie dennoch geschlossen werden, bleibt das rechte Auge teilweise offen. Alpha-tätigkeit ist nicht oder nur ganz sporadisch temporal hinten nachweisbar. Vorherrschend flache, langsame Tätigkeit ohne räumliche Gliederung. Eingestreut in rhythmische Gruppen von 5 bis 10 sec. Abstand Komplexe, die langsamen Vertexwellen ähneln. Diese Gruppen sind rechts stärker ausgeprägt als links.

Am 12.2. ist die vorher noch sporadisch vorhandene Grundtätigkeit nicht mehr nachweisbar. Die Kurve enthält fast

nur Artefakte, die scheinbar durch rhythmische Augenbewegungen im Abstand von 7 bis 10 sec. hervorgerufen werden.

Schließlich am 27.2.65: "Abnormes Ruhe-EEG mit sehr flacher Grundtätigkeit (diffuse Thetawellen) und unregelmäßigen Komplexen aus langsamen Wellen, die sich alle 6 bis 7 sec. wiederholen und links höher scheinen als rechts (Radermecker).

Im Vergleich zu den Vorbefunden keine wesentliche Änderung (auch damals bestanden die Komplexe mit gleicher Wiederholungsrate und gleicher örtlicher Verteilung; sie sind jetzt etwas unregelmäßiger).

Beurteilung: Subakute sklerosierende Leucoencephalitis."

#### Liquor cerebrospinalis:

Während des stationären Aufenthaltes in der Nervenklinik München wurden insgesamt 3 Liquores gewonnen und zwar am 7.1. während der lumbalen Pneumencephalographie, 12.1. bei der Ventrikulographie und am 29.1. auf dem üblichen lumbalen Wege. Nur mit der zuletzt genannten Liquorprobe konnte eine vollständige Untersuchung durchgeführt werden. Bei normaler Zellzahl und normalem Gesamteiweißgehalt enthielt er 46,7 rel. % Gammaglobuline.

#### Liquor vom:

7.1.65: Aussehen farblos, klar. Pándy +++, 5/3 Zellen.

Für weitere Untersuchungen zu wenig Liquor.

12.1.65: Ventrikelliquor. Bluthaltig, nach Zentrifugieren klar. Pándy +++, ges. Eiweiß: 57 mg %, Mastixreaktion (Konzentration des Liquors ab 1/2): 12, 12, 12, 11, 7, 5, 2, 1.

29.1.65:(Lumbalpunktion)

Pándy Zellen Gesamteiweiß Glob./Alb.-Quot.

++ 12/3 25mg% =1,0 KE 2,3

Mastixreaktion: 8, 12, 12, 12, 10, 7, 4, 2, 1, 1.

### Liquor-Elektrophorese:

| Präalb. | Albumin | Alpha-1 | Alpha-2 | Beta | Gammaglob. |
|---------|---------|---------|---------|------|------------|
| 3,0     | 25,3    | 3,2     | 7,4     | 14,3 | 46,7       |

Beurteilung: Extreme Gammaglobulinvermehrung, dringender Verdacht auf Panencephalitis oder Leucoencephalitis.

### Übrige Befunde:

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug 6/13 mm nach Westergren, die Leucocyten waren am 9.2. mit 9 900 leicht erhöht, vorher normal; unter dem Einfluß der Corticoidtherapie ab 4.2.65 stiegen die weißen Blutzellen auf 15 500 an. Der Serum-Harnstoff lag bei mehreren Kontrollen im Normbereich, der Harnbefund war ebenfalls normal. Bei mehreren Kontrollen betrug der niedrigste Hämoglobingehalt 87 %.

Zusammenfassend handelt es sich um eine subakute Panencephalitis (SSLE) mit typischem klinischem Verlauf, die deutlich die drei Stadien des Krankheitsverlaufs erkennen läßt. Die Diagnose wurde durch das EEG und den Liquorbefund bestätigt. Die Krankheit begann sehr diskret mit Charakteränderungen und Ungeschicklichkeit (Apraxie) wie aus dem Tadel der Lehrerin wegen der schlechten Handarbeiten hervorgeht. Im Anschluß an eine "schwere Grippe", über deren Natur und Bedeutung für das sich dann entwickelnde Krankheitsbild nichts sicheres ausgesagt werden kann, traten die sich allmählich steigierenden Hyperkinesen hinzu, die zunächst einen willkürlich anmutenden Charakter hatten und später in choreatischen, athetotischen und Dystonie-ähnlichen Bildern endeten; Augen und Gesichtsmuskulatur waren mitbetroffen. Die Bewegungen waren auf dem Höhepunkt der Bewegungsunruhe ausgesprochen rhythmisch. Bereits bei der Aufnahme in die Nervenklinik wurde eine halbseitig betonte Tonuserhöhung festgestellt, ab Ende Januar 1965 wurden die Bewegungen seltener und die extrapyramidale Tonuserhöhung extrem. Im Finalstadium kam es zu vegetativer

Krisen, einem generalisierten Anfall und gelegentlichem Erbrechen. Der Tod erfolgte am 6.3. im zentralen Coma. Die richtige Diagnose, subakute Panencephalitis, wurde erst relativ spät Ende Januar insbesondere auf Grund des Liquorbefundes gestellt. Der gesamte Krankheitsverlauf betrug 12 1/2 Monate.

Besonderheiten des klinischen Verlaufes waren die sicher zentral bedingten Sehstörungen, die mit Sinnes-täuschungen einhergingen. Die beidseitige Stauungspapille ließ lange an dem Verdacht auf einen Hirntumor bestehen, dann wurde die Diagnose eines Pseudotumors erwogen. Stauungspapillen sind jedoch im Verlauf der Panencephalitis nicht selten.

Leider wurde von den Eltern eine Sektion abgelehnt.

2. Fall: Simon B., geb. 8.10.36, gest. 11.1.56

Eine Großtante des Patienten scheint Epileptikerin gewesen zu sein. Eine Tante war nervenkrank und für einige Monate in einer Anstalt gewesen.

Mit vier Jahren hatte der Patient einen schweren Unfall; er stürzte von einem Heuboden herab und brach sich ein Bein. Anschließend war er längere Zeit, etwa 30 Minuten, bewusstlos. Einige Tage lang war dann der Zustand noch sehr bedrohlich, er bekam eine Mittelohreiterung, Lungenentzündung und Keuchhusten. Etwa drei Wochen war er bewußtseinsgetrübt, apathisch und hatte hohes Fieber. Sehr langsam hätte er sich danach erholt, besonders der Keuchhusten hätte sehr lange angehalten. Im übrigen waren Geburt, frühkindliche und Schulentwicklung normal, der Patient zeigte gute Schulleistungen, besonders im Rechnen. Nach der 8. Volksschulklasse ging er in eine Bäckerlehre. Seine Arbeitgeber waren mit ihm immer zufrieden. Er hatte viele Freunde und war ein lieber und lustiger Junge.

Ende Juli und 14 Tage später im August 1955 erlitt der Patient einen Moped- und Fahrradunfall (über den Unfallhergang ist nichts bekannt). Er zog sich bei dem ersten Sturz geringfügige Schürfwunden zu und bekam eine Tetanusinjektion, vermutlich Antitoxin. Kurz darauf traten Krämpfe am ganzen Körper auf, die mit Bewußtlosigkeit einhergingen; dieser Zustand hätte eine halbe Stunde angehalten. Zu Hause wären dann alle 10 Minuten Krämpfe aufgetreten, von denen der Patient anschließend nichts wußte. Allmählich änderte sich sein Wesen, er wurde sehr vergeßlich, begann zu stottern, saß antriebslos herum, zeitweise wäre er wie abwesend gewesen. ("absenceartige Zustände").

Nach dem zweiten Unfall war Simon am Unfallorte einige Minuten bewußtlos. Eine Platzwunde über dem rechten Augenlid wurde vom Hausarzt versorgt. Es wäre dann zu massiveren Krämpfen gekommen. Er versuchte noch, 4 Wochen zu arbeiten, es fiel ihm aber zunehmend schwerer. Am 15.9.55 wurde er "wegen Verdachts auf Hirnschädigung" in eine städtische Klinik eingewiesen. Nach Angaben der Mutter konnte er damals noch sprechen und radfahren. Die behandelnden Ärzte dort vermuteten eine endogene Psychose und überwiesen den Kranken am 8.10.55 in die Universitätsnervenklinik.

Aus dem Überweisungsbericht:

"Der Kranke bot hier das Bild eines Hebephrenen (familiäre Belastung liegt vor). Er wirkte ausgesprochen ratlos, zeitweise läppisch, halluzinierte offensichtlich und wurde nachts unruhig. Krampfanfälle, Absenzen waren hier nicht zu beobachten. Der objektive neurologische Befund war einschließlich des Augenhintergrundes hier ganz in Ordnung gewesen. Wir haben auch im Encephalogramm keine Veränderungen gefunden, welche auf eine traumatische Hirnschädigung hinweisen könnten. Die Ventrikel waren etwas klein, so daß man von einer Mikroventikulierie sprechen kann. Der Liquor war gleichfalls in Ordnung mit Ausnahme einer nicht weiter verwertbaren Linkszacke in der Mastixkurve.

Wir glauben, daß es sich um eine Hebephrenie handelt. Die Angehörigen sind mit der Verlegung einverstanden".

Befund bei der Aufnahme in die Nervenklinik am 8.10.55:  
19 jähriger, asthenischer junger Mann, blasses Aussehen.  
Puls 144 pro Minute, Blutdruck 140/90 mm Hg. An den inneren Organen kein krankhafter Befund.

Neurologisch: Starke Transpiration am ganzen Körper, positiver Dermographismus. Chrostek links positiv, Pupillenanisocorie, die rechte Pupille ist weiter als die linke. Normale Pupillenreaktionen. Der rechte Fundus ist regelrecht, links gelingt wegen Bewegungsunruhe eine Spiegelung nicht. Muskeldehnungsreflexe sind normal, seitengleich auslösbar, desgleichen die Bauchhautreflexe. Keine Pyramidenbahnzeichen. Der Muskeltonus und die grobe Kraft sind ungestört. Weitergehende Untersuchungen scheitern an der mangelnden Mitarbeit des Kranken.

Psychisches Bild:

Von einem Pfleger unterstützt kommt der Patient ins Untersuchungszimmer. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich und erschrocken, er schaut mit weit aufgerissenen Augen herum, die Haare hängen in Strähnen in die Stirne, der Mund ist offen. Die Haltung im Sitzen und Stehen ist schlaff. Er kann mühevoll, stotternd, mit undeutlicher Stimme seinen Namen und sein Alter nennen, weiß auch, daß er in München ist.

Die meisten Aufforderungen versteht er nicht bzw. kommt ihnen nicht nach. Statt sich hinzulegen, setzt er sich mit ausgestreckten Beinen aufs Untersuchungsbett und leistet aktiven Widerstand, als man versucht, ihn hinzulegen. Er bemüht sich offensichtlich Fragen zu beantworten; meist bringt er nur unverständliche Laute hervor oder sinnlose Worte, mitunter begleitet von unmotiviertem Lachen. Bei der Aufforderung, sich mit dem Reflexhammer auf die Handfläche zu klopfen, führt er diesen in den Mund. Auf die Frage nach seinem Wohnort antwortet er: "Brezel, Brezel". Er weiß von seinen Unfällen, bejaht die Frage, ob er krank sei. Gefragt, was ihm fehle, weiß er nur: "Oh mei" zu erwidern. Beim Sprechen und Handeln zeigt sich eine ausgesprochene Perseverationsneigung. Er kann nicht lesen und schreiben, beim Essen und bei anderen Verrichtungen

zeigt sich eine ausgesprochene Ungeschicklichkeit und ein Händezittern.

Bei Geräuschen erschrickt er stark und zuckt am ganzen Körper zusammen.

Bei, soweit prüfbar, weitgehend normalem objektiv-neurologischem Befund zeigen sich also deutliche Werkzeugstörungen: Apraxie, gemischte Aphasie, Alexie, Agraphie, Agnosie; der Kranke ist teilweise desorientiert.

#### Weiterer klinischer Verlauf:

Der psychische und körperliche Zustand des Patienten verschlechterte sich in der folgenden Zeit kontinuierlich, nur nach einer Luftfüllung und nach 2 Liquorentnahmen kam es zu kurzdauernden Besserungen, doch war einige Tage später jeweils wieder der alte Zustand eingetreten. Die Sprachäußerungen wurden immer spärlicher; ab Mitte November konnte der Patient trotz großer Anstrengung meistens auch seinen Namen nicht mehr nennen.

Bei einem Besuch seiner Schwestern am dritten Krankheits-tage geriet er noch in große Aufregung, schüttelte heftig mit dem Kopfe, als man ihm auffordernd sagte, er werde schon wieder gesund werden. Später lag er nur mehr apathisch-teilnahmslos im Bett, bald verstand er auch keine Zuwendung mehr, Bewegungsaufforderungen konnte er nicht mehr nachkommen.

Bereits in den ersten Tagen fielen häufige nickende Bewegungen mit dem Kopfe auf. Ende Oktober 55 ist im Krankenblatt vermerkt, daß er bei der leisesten Berührung, aber auch spontan, Zuckungen am ganzen Körper bekam, wobei sich seine Augen etwas nach oben verdrehten. Er bekam ein ausgeprägtes Salbengesicht, schwitzte stark am ganzen Körper. Häufig traten "langsam ablaufende Krampfbewegungen auf, bei welchen es offenbar zu keiner Änderung des Bewußtseinszustandes" kam. Gleichzeitig mit einer allmählich einsetzenden rigofartigen Tonussteigerung in der Skelettmuskulatur, an den Armen ausgeprägter als an den Beinen, nahmen diese Krampferscheinungen zu: "bei dem geringsten Reiz kommt es zu einer nach links hinten gerichteten Verbiegung, dabei werden die Beine, mehr noch die Arme angezogen, an

der linken Hand dabei Pfötchenstellung. Der Krampfablauf ist langsam, die Kontraktionen lassen sich passiv mit einiger Mühe überwinden. Dabei offenbar keine Änderung der Bewußtseinslage. Dauer eines Krampfanfalles 1- 3 Sekunden. Die Anfällen folgen einander manchmal pausenlos". Es kommt zu keinerlei zweckmäßigen Bewegungen mehr. Anfang Januar 1956 wurden die "Krampfanfälle" seltener. Es kam zu starken Temperaturanstiegen (nachdem im bisherigen Krankheitsverlauf manchmal subfebrile und leicht fieberhafte Temperaturen aufgetreten waren). Gleichzeitig stieg der Puls auf Frequenzen bis zu 150/min. Bei einer neurologischen Nachuntersuchung am 9.1. sind die Arme in den Ellenbogen angewinkelt, die Beine leicht angezogen. Besonders in den Armen ist der Tonus deutlich erhöht. Die Armmuskulreflexe sind beiderseits lebhaft, PSR und ASR sind schwach auslösbar. Insgesamt sind die Reflexe links deutlicher. Die Bauchhautreflexe sind nicht mehr auslösbar und das Babinskische Zeichen ist jetzt beiderseits positiv. Die rechte Lidspalte ist enger als die linke, die Pupillen sind anisocor, weiterhin rechts weiter als links; die linke Pupille reagiert deutlich langsamer auf Licht. Die Fundi sind beiderseits unverändert, d.h. normal. Am Abend des 10.1.56 kam es zu einem erneuten Temperaturanstieg auf 40° und zum Tod am zentralen Kreislaufversagen. Die abschließende Diagnose, die bereits kurze Zeit nach der Aufnahme in die Klinik gestellt wurde, lautete Panencephalitis.

#### Untersuchungsbefunde:

##### I. Radiologische Befunde:

Carotisangiographie links (18.10.55): Die freie A. cerebri anterior kommt nicht zur Darstellung. Lediglich bei seitlicher Projektion fällt im Bereich der Mediagruppe ein gut erbsgroßes Gefäßkonglomerat auf, das den Verdacht auf ein Aneurysma lenkt. Dieser Verdacht konnte am 25.10. durch Spezialaufnahmen ausgeschlossen werden.

Suboccipitale Pneumencephalographie (27.10.55): "Dargestellt sind beide Seitenventrikel sowie Teile des III. Ventrikels. Die Seitenventrikel sind etwas schmal, im Ganzen nach Größe, Form und Lage noch unauffällig. Auch die Schläfenhörner stehen an regelrechter Stelle ohne sichere Form- und Lagedifferenzen. Die Kleinhirn-Brückenwinkelcisternen unauffällig zu übersehen. Die parasellären Cisternen etwas schmal. Dieser Befund ist möglicherweise aber nur füllungsbedingt.

Subarachnoidalzeichnung über beiden Hemisphären nicht nachzuweisen.

Zusammenfassung: Das Encephalogramm ergibt insbesondere an den inneren Liquorräumen noch keinen krankhaften Befund."

Hirnelektrischer Befund vom 13.10.55:

"Mäßig ausgeprägter, regelmäßiger 9 -10/sec. Alpharhythmus, Amplituden 30 -40 Mikrovolt. Starke Unregelmäßigkeit durch Grundlinienschwankungen. Wechselnd lange Perioden langsamer 2 - 3/sec. Wellen. Geringe Linksbetonung der langsamen Wellen. Hyperventilation: Keine Änderung.

Beurteilung: Schwere Allgemeinveränderung. Herdbefund im linken hinteren Hemisphärenbereich als Delta-Focus.

Ein cerebraler Herdprozeß mit Ödembildung ist wahrscheinlich."

Liquorbefunde:

| Datum                                                           | Zellen | Ges.EW.  | Quotient | Mastixreaktion                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|--------|----------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |        |          |          | $\frac{1}{1} \frac{3}{4} \frac{1}{2} \frac{1}{4} \frac{1}{8} \frac{1}{16} \frac{1}{32} \frac{1}{64} \frac{1}{128} \frac{1}{256}$ |
| 28.9.55                                                         | 8/3    | 0,8 K.E. | 0,14     | 8 - 7 6 4 3 2 1 1 1                                                                                                              |
| (untersucht in der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie) |        |          |          |                                                                                                                                  |
| 27.10.55                                                        | 14/3   | 1,0 K.E. | 0,42     | 2 7 6 4 2 1 1 1 1 1                                                                                                              |
| (SOP, PEG)                                                      |        |          |          |                                                                                                                                  |
| 13.1.56                                                         | 255/3  | 1,6 K.E. | 1, 6     | 7 9 9 9 7 5 2 1 1 1                                                                                                              |
| (Wann dieser letzte Liquor entnommen wurde, geht aus der        |        |          |          |                                                                                                                                  |

Krankengeschichte nicht hervor. Er wurde 2 Tage nach dem Tode des Patienten untersucht).

Luesreaktionen im Blut und im Liquor waren negativ. Die BSG war 6/13, Hämoglobin und rotes Blutbild waren normal, die Leukozyten waren einmal (am 28.11.) zugunsten der Segmentierten (72 %) auf 9 500 leicht erhöht. Der Urinbefund war normal, das Blutcalcium betrug am 29.11. 10,7 mg %.

#### Spezielle Untersuchungen:

Zum Versuch eines Virusnachweises wurden Blut- und Liquorproben in den Behringwerken (Marburg) untersucht. Ein Neutralisationsversuch mit der Blutprobe ergab ein negatives Ergebnis, mit der Liquorprobe mißlang ein Virusnachweis durch intracerebrale Übertragung auf Mäuse. Es konnten keine Feststellungen gemacht werden, die auf das Vorhandensein nagerpathogener Viren schließen lassen.

#### Sektionsergebnis:

Eine gerichtsmedizinische Sektion ergab keine krankhaften Veränderungen an den inneren Organen.

Hirnsektion (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Dr. Peiffer):

#### Makroskopischer Befund:

" 1 615 g schweres formolfixiertes Gehirn. Weiche Häute zart und durchscheinend. An der Basis normal figurierter Gefäßring ohne nennenswerte Wandeinlagerungen. Unauffällige Pialgefäße, lediglich über den Occipitalpolen stärkere Injektion der kleinsten Gefäße. Die Windungen sind etwas abgeplattet. Es besteht ein leichter Hydrops der Meningen. Keine deutlichen Hirndruckzeichen. Auf Frontalschnitten findet sich eine unauffällige Grau-Weißzeichnung mit Ausnahme des Caudatumkopfes beider Seiten und des dorsomedialen Thalamuskernes beiderseits, die eine eigentümliche fleckige Marmorierung aufweisen. Die Ammonshörner sind

nicht sklerosiert. Die weiße Substanz des Großhirns erscheint allgemein von angedeuteter erhöhter Konsistenz, wenn auch bei weitem nicht der Härtegrad erreicht wird, den man bei älteren diffusen Markprozessen antreffen kann. Das Ventrikelsystem ist im Bereich der Vorderhörner und der Pars parietalis sowie am rechten Unterhorn geringgradig erweitert. Das Ependym ist glatt. Auf den Schnitten durch das Kleinhirn, die Brücke und das verlängerte Mark erkennt man mit bloßem Auge keine pathologischen Veränderungen.

Vorläufige Diagnose: Makroskopisch nicht zu klären."

#### Histologischer Befund:

"Auf Schnitten durch die verschiedensten Rindenregionen, durch die Ammonshörner und die Stammganglien finden sich im gesamten Hirngraue ausgedehnte Gefäßinfiltrate, die aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehen. Innerhalb der Rinde liegen zahlreiche typische Gliaknötchen, die aus Mikrogliazellen, Astrocyten und z.T. auch aus mesenchymalen Zellelementen zusammengesetzt sind. In der Rinde besteht eine deutliche Vermehrung der Stäbchenzellen. Die Ganglienzellen sind im allgemeinen gut erhalten, doch trifft man ab und zu auf Neuronophagien. Die entzündlichen Veränderungen greifen auch auf die weiße Substanz über, sind aber deutlich akzentuiert in der Rinde. Die Kleinhirnrinde ist nur wenig beteiligt, dafür finden sich reichlich Gliaknötchen im Ganglienzellband des Nucleus dentatus. Auch im Olivenband wiederholt Gliaknötchen und Infiltrate, die man zahlreich auch auf dem Schnitt durch die Brücke nachweisen kann. Innerhalb des Markes ist eine Gliafaservermehrung nicht nachweisbar, doch finden sich etwas vermehrt faserbildende Astrocyten. Die Leptomeningen weisen eine leichte lymphocytäre und plasmazelluläre Infiltration auf.

Histologische Diagnose: Panencephalitis vom Typ der japonica." (Dr. Peiffer)

Das Gehirn wurde 1966 nachuntersucht, neue Präparate aus verschiedenen Hirnregionen angefertigt (Dr. Tateishi): Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Veränderungen fanden sich Kerneinschlußkörperchen vom Typ A (Cowdry) und eine geringgradige Fasergliose. Der Fall wurde der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis zugeordnet (und im Rahmen einer japanischen Arbeit veröffentlicht).

### Zusammenfassung:

Im Juli und August 55 stürzte der damals 18 jährige Patient zweimal vom Zweirad, zu derselben Zeit traten generalisierte Krämpfe, absenceartige Zustände und fortschreitende Wesensänderung auf. (Die Unfälle waren sicherlich bereits durch die Krankheit bedingt, ein kausaler Zusammenhang mit der erwähnten Tetanusinjektion ist ebenfalls ganz unwahrscheinlich). Mitte September Aufnahme in einer auswärtigen Klinik, unter dem Eindruck einer ganz überwiegend psychischen Symptomatik - Anfälle kamen nicht zur Beobachtung, neurologischer Befund und Pneumoencephalogramm waren in Ordnung - wurde eine Hebephrenie angenommen. Bei der Aufnahme in der Nervenklinik am 10.10.55 war der Patient unzureichend orientiert und hatte deutliche Werkzeugstörungen (Agnosie, Apraxie, Aphasie, Agraphie, Alexie); somatisch konnte im Wesentlichen nur eine Pupillenanisocorie und Zeichen vegetativer Dysregulation festgestellt werden.

Bei fortschreitendem psychischem Verfall stellten sich motorische Störungen ein: ständig nickende Bewegungen mit dem Kopf, dann Zuckungen am ganzen Körper, athetoide und torsionsdystonieähnliche Erscheinungen, die mit Blickwendung der Bulbi einhergehen konnten. Gleichzeitig vegetative Fehlregulationen, starke Transpiration und Salbengesicht. Fast unmerklich zunehmende extrapyramidale Tonuserhöhung, wobei zunächst die Bewegungsunruhe noch zunahm. Terminal ließen die Hyperkinesen nach, nach Temperaturanstieg auf über 40° kam es zum Tod am zentralen Kreislaufversagen, 5 1/2 Monate nach den ersten Krankheitszeichen. -

Ein EEG vom 13.10. zeigte starke Allgemeinveränderungen und links hinten einen Deltafocus. Die neuroradiologischen Untersuchungen ergaben normale Verhältnisse. Im cerebrospinalen Liquor bis auf die letzte Probe, die (vermutlich) am Todestage entnommen wurde, Zellen und Eiweiß nicht vermehrt, in der Mastixkurve jedoch konstant eine tiefe Linkszacke. Der Versuch eines Virusnachweises in Blut und Liquor mißlang.

Die Hirnsektion bestätigte die klinische Diagnose, die Zuordnung des neurohistologischen Befundes zunächst zur Panencephalitis, dann zur subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis kann als weiterer Hinweis auf die nahe Verwandtschaft dieser Krankheiten auch vom morphologischen Standpunkt gewertet werden.

### 3. Fall: Irene B., geb. 9.2.42, gest. 12.6.64

In der Familie der Verstorbenen sind keine Nervenkrankheiten bekannt, lediglich die Mutter und ein jüngerer Brude wurden als "nervös" geschildert.

Geburt und frühkindliche Entwicklung waren normal, seit früher Kindheit (7. Lebensmonat) schielte sie. Sie war ein braves und ruhiges Mädchen, feinfühlig und leicht kränkbar, da sie wegen ihres Schielens oft gehänselt wurde. Die Schule bereitete ihr keine Schwierigkeiten; nach 8 Klassen Volksschule besuchte sie ein Jahr lang eine Haushaltsschule und begann dann eine kaufmännische Lehre, die sie 1960 zum Abschluß brachte. 1963 heiratete sie einen Schreiner.

Im Alter von 4 Jahren bekam sie eine Lungenentzündung, Keuchhusten und Masern. Es sei ein linksseitiger Herzklappenfehler festgestellt worden. Mit 13 Jahren war sie mit einer schweren Grippe in einem Krankenhaus, damals wurden auch Appendix und Mandeln entfernt. Seit dem 8. Lebensjahr fiel eine Vergrößerung der Schilddrüse auf, sie hatte mitunter Schluckbeschwerden. 1963 überstand sie eine linksseitige Pyelonephritis. - Menarche mit 13 Jahren, nach einem weiteren Jahr war der Zyklus regelmäßig, jedoch litt sie unter dysmenorrhoeischen Beschwerden.

Am 5.3.64 wurde sie in der Universitätsnervenklinik aufgenommen, wo sie selbst ihre Beschwerden vorbringen konnte: Sie wäre schon früher weinerlich gewesen, das verstärkte sich im Dezember 1963. Gleichzeitig trat anfallweises Stottern auf. Mitte Dezember 1963, an einem Morgen, habe sie plötzlich irgendwie das Gesicht verzogen und die Hände gespreizt, es dauerte nur einige Sekunden. Diese Anfälle wiederholten sich, jedoch nicht täglich; gleichzeitig hörte das Stottern auf. Erstmals Weihnachten 1963, in der Folgezeit häufiger, fiel die Patientin ohne jegliche Vorboten einfach hin, meistens nach hinten, zwei oder dreimal auch nach vorne. Dabei würde sie nicht krampfen, würde nicht bewußtlos oder doch höchstens für die Sekunde des Sturzes. Solche Anfälle traten meist morgens beim Anziehen auf oder abends, wenn sie übermüdet von der Arbeit nach Hause kam. Sie stürzte derart bis zu etwa 16 mal täglich, zog sich dabei mitunter Verletzungen zu und verbrannte sich auch einmal ihren Rücken am Ofen.

Unabhängig davon hätte sie auch manchmal ein Reißen und Zucken nach der linken Seite.

Seit etwa einem Monat bemerkte sie, daß sie abends schlecht sehen könnte; das Lesen strengte sie sehr an.

Nachdem sie auch während der Arbeit umgefallen war, wurde sie Anfang Januar 1964 krankgeschrieben. Unter sedierender Therapie kam es vorübergehend zu einer gewissen Besserung. Zur Zeit der Aufnahme bestanden jedoch das Reißen und Zucken nach links und das Umfallen weiter. Vor dem Umfallen, so hatte man ihr gesagt, verzöge sie den Mund und spreize die Finger.

Aus dem Einweisungsbericht des behandelnden Nervenarztes (.7.2.64): "Frau B ... wurde mir Mitte Januar überwiesen wegen undefinierbarer Anfälle. Ich habe mich mangels eines konkreten objektiven Befundes und der Anamnese zu der Diagnose psychogener Bewegungsstörungen und psychogener Anfälle bei nervöser Erschöpfung entschlossen. Nachdem ich versucht hatte, der jungen Frau die Zusammenhänge, so wie sie sich mir darstellten, klar zu machen, und unter zentraler Sedierung war eine deutliche Besserung eingetreten; heute berichtete sie nun über das neuerliche Auftreten von Anfällen, die darin bestehen, daß sie ohne Vorzeichen, Schwindel und sonstige Störungen einfach zu Boden fällt.

Ob es nun an dem primitiven, überschießend hilfreichen häuslichen Milieu liegt, ob meine psychotherapeutische Impotenz schuld ist oder ob doch ein kreislaufmäßiger oder organischer Kern dahinter steckt; jedenfalls möchte ich Sie bitten, Frau B. genau unter ihre klinische Lupe zu nehmen."

Befund bei der Aufnahme in die Nervenklinik (5.3.1964):

Die 22jährige Frau ist in einem ordentlichen Zustand. Am Rücken fällt eine handtellergroße Brandnarbe auf. Blutdruck 120/75; der Schellongtest fällt normal aus. Kein Hinweis für hypotone Kreislaufstörung. An den inneren Organen kein krankhafter Befund, lediglich

Über der Aorta hört man ein leises Systolikum. Neurologisch fällt neben dem erwähnten Strabismus concomitans convergens (alternans) eine leichte Seitendifferenz der allgemein lebhaften Muskeldehnungsreflexe auf, und zwar sind die Beineigenreflexe rechts etwas abgeschwächt. Tonus und grobe Kraft sind regelrecht, Störungen der Koordination und der Sensibilität sind nicht nachzuweisen, abgesehen von einer geringen Unsicherheit beim Strichblindgang.

Die Patientin ist voll orientiert aufgeschlossen, nur die Stimmungslage ist unausgeglichen. Die vorläufige Diagnose lautet "Anfälle unklarer Genese".

Weiterer klinischer Verlauf:

Die von der Patientin geschilderten Anfälle, bei denen sie zu Boden stürzt, werden auch in der Klinik beobachtet. Mehrmals schlägt sie bei solchen Attacken mit dem Hinterhaupt auf, nach einem solchen Zwischenfall Ende März klagt sie drei Tage lang über erhebliche Kopfschmerzen und hat Erbrechen. Bewußtlosigkeit tritt auch hier in Zusammenhang mit diesen Anfällen meistens nicht auf, einmal sagt sie, sie sei "höchstens eine Sekunde" bewußtlos gewesen. Krämpfe werden dabei nicht beobachtet, die Patientin kann sich nach den Anfällen gleich wieder erheben.

Anfangs werden diese Anfälle unter antiepileptischer Therapie und ab 17. April unter Cortisontherapie seltener, zeitweise scheint sich das gesamte Zustandsbild der Patientin zu bessern, sie wird sogar über Pfingsten nach Hause entlassen. Sie bleibt affektlabil.

Am 21.5. ist vermerkt, daß sich die anfallsartigen Zustände wieder häufen.

Am 3.6. kommt es zu einer zunehmenden Apraxie rechts und

zu einer vorwiegend sensorischen Aphasie. Am nächsten Tage ist die Patientin bewußtseinsgetrübt und wirkt umdämmert, sie führt mit der linken Hand nestelnde Bewegungen aus, die rechte Hand wird nicht mehr aktiv bewegt. Vorübergehend scheint sie noch zu verstehen, spricht aber nichts mehr. Am Abend des 5.6. setzt ein Jackson-Status ein, der auf den rechten Arm beschränkt bleibt. Die Patientin erhält Epanutin und Somnifen parenteral, erst mit der intravenösen Gabe von 20 mg Vallium gelingt es, den Status zu unterbrechen. Auch an den nächsten beiden Tagen kommt es zu ständig einsetzenden Krämpfen im Arm-Handbereich rechts. Am 8.6. steigen die Temperaturen über  $38^{\circ}$  an. Valium wird im Dauertropf gegeben und die Krämpfe werden seltener; der Befund bleibt am 9.6. im Wesentlichen unverändert.

Trotz der massiven antiepileptischen Therapie kommt es am 10.6. immer wieder zu Zuckungen des rechten Armes und der rechten Gesichtshälfte, aber auch an den Beinen. Die Pupillen sind jetzt lichtstarr und der Babinski beiderseits positiv. Es besteht eine spastische rechtsseitige Hemiparese.

Am 11.6. muß die Kranke tracheotomiert werden, da sie zunehmend cyanotisch wird, die Körpertemperatur liegt ständig über  $39^{\circ}$  und steigt am Abend des 11.6. auf  $40,5^{\circ}$  an. Die Patientin muß beatmet werden. Es kommt noch einmal zu Krämpfen im rechten Arm. In den Morgenstunden des 12.6. kommt es zu weiterer Verschlechterung von Kreislauf und Atmung und schließlich zum Exitus letalis. Unter dem Eindruck von Veränderungen im Angiogramm und EEG (s.u.) lautet die abschließende Diagnose: Anfallsleiden. Verdacht auf Raumbeschränkung links.

**Therapie:** Antiepileptica: Petinutin, zeitweise Maliasin, Luminal, später Prominal, ab 3.4. Tegretal. Vom 17.4. bis 21.5. insgesamt 700 mg Deltacortril und 40 Einheiten ACTH. Schlafmittel (Doriden forte). In den letzten Tagen Epanutin, Valium i.v., Antibiotica (Reverin), Vitamine, Infusionen.

#### Befunde:

Die Blutsenkung war erst am 8.6. mit 11/23 leicht erhöht, vorher immer normal. Blutcalcium, Glucose und Blutharnstoffgehalt waren ebenfalls normal, wie auch der Harnbefund. Das Blutbild war erst kurz vor dem Tode pathologisch: 11 000 Leukocyten, davon 7 Stabkernige und 75 % Segmentierte am 8.6. Das rote Blutbild war immer normal. Alle serologischen Untersuchungen (Hygieneinstitut) verliefen negativ, unter anderem die KBR auf Poliomyelitis, Coxsackie, ECHO, APC, Choriomeningitis, Encephalitisgruppe und EMC-Viren.

#### Neuroradiologische Untersuchungen:

Eine Schädelübersicht in 4 Ebenen ergab normale Verhältnisse. Im Pneumencephalogramm vom 9.4.64 gelang kein Nachweis eines pathologischen Befundes. Es wurden 2 linksseitige Carotisangiogramme hergestellt (6.4. und 8.6.): Das erste Angiogramm war unauffällig, das zweite zeigt leichte Verlagerungserscheinungen der freien Anteriorabschnitte gegenüber der Falx cerebri. Der Befund war jedoch so geringfügig, daß man aus den Röntgenbildern nicht auf eine Raumbeschränkung schließen konnte.

#### Elektroencephalographische Befunde:

Es wurden insgesamt 8 Kurven aufgezeichnet.

Sie wurden wie folgt beurteilt:

6.3.64: Wiederholt bilaterale, leicht rechtsbetonte Veränderungen frontal bis temporal vorne, von fast paroxysmalem Charakter, die zwar noch keine eindeutigen Anfallsmuster darstellen, aber in dieser Hinsicht sehr verdächtig sind.

10.3.64: Paroxysmale, bilaterale Veränderungen. Kein Anhalt für besondere Kreislaufstörungen; es ist eher ein Residualschaden zu erwägen.

16.3.64: Flüchtige Veränderungen (Theta-Wellen), derzeit mit Linksbetonung. Während der Ableitung waren 2 "Anfälle" im Stehen aufgetreten, bei denen sich aber das EEG nicht änderte.

Somit schlägt der Versuch zum Nachweis von Anfallsmustern auch im Stehen und bei Flimmerlichtaktivierung fehl.

1.4.64: Leichte Anomalien mit leichter Linksbetonung.

11.5.64: Bei leichter allgemeiner Besserung noch lokalisierte Zeichen links hinten.

26.5.64: Keine weitere Besserung, Residualschädigung. (Abnahme der lokalisierten Veränderungen? Klinisch ausreichender therapeutischer Effekt).

4.6.64: Die Kurve ist mit der Verdachtsdiagnose eines Dämmerzustandes gut vereinbar. Es bestehen außerdem mäßige für links temporal sprechende Seitendifferenzen. Derzeit keine Anfallsmuster.

11.6.64: Vorherrschend Zeichen einer schweren Bewußtseinsstörung, die kaum noch eine physiologische Dynamik aufweist. Links präcentral sporadische Spitzenpotentiale.

### Liquor cerebrospinalis

Insgesamt wurden 4 Liquores untersucht. Konstant waren eine Linkszacke in der Mastixkurve und eine Gamma-globulinvermehrung.

| Datum                  | Zellen | Pandy | Ges.Eiweiß | Quot. | Mastixreaktion      |
|------------------------|--------|-------|------------|-------|---------------------|
| <u>9.4.</u>            | 2/3    | (+)   | 1,0 = 25   | 0,66  | 5 7 6 5 3 1 1 1 1 1 |
| (Suboccipitalpunktion) |        |       |            |       |                     |
| <u>21.4.</u>           | 6/3    | (+)   | 1,0 = 25   | 0,25  | 7 9 7 5 3 1 1 1 1 1 |
| (Suboccipitalpunktion) |        |       |            |       |                     |
| <u>2.6.</u>            | 0/3    | (+)   | 1,0 = 25   | 0,42  | 5 7 6 5 3 1 1 1 1 1 |
| (Suboccipitalpunktion) |        |       |            |       |                     |
| <u>9.6.</u>            | 14/3   | ++    | 1,9 = 47,9 | 0,9   | 5 6 8 7 6 4 2 1 1 1 |
| (Lumbalpunktion)       |        |       |            |       |                     |

Liquorelektrophorese (rel. %):

| Datum        | V   | Albumin | Alpha-1 | Alpha-2 | Beta-1 | Beta-2 | Gamma-Glob. |
|--------------|-----|---------|---------|---------|--------|--------|-------------|
| <u>9.4.</u>  | 5,4 | 40,2    | 5,6     | 6,1     | 10,3   | 6,5    | 25,9        |
| <u>21.4.</u> | 3,8 | 42,9    | 6,2     | 4,6     | 10,7   | 6,1    | 25,7        |
| <u>2.6.</u>  | 0,5 | 53,8    | 1,9     | 4,8     | 20,1   |        | 18,9        |
| <u>9.6.</u>  | 1,2 | 49,8    | 4,2     | 8,7     | 14,7   | 3,9    | 17,5        |

Eine Serumelektrophorese am 22.4. war normal, die Gamma-globuline betrugen 16,3 %. Somit ergibt sich ein Gamma-globulinquotient von 1,58 (Liquor vom 21.4.).

Zusammenfassung des klinischen Verlaufs und der Laborbefunde:

Frau B., in deren Familie keine Nervenkrankheiten bekannt sind und in deren Vorgeschichte lediglich eine schwere "Grippe" im Alter von 13 Jahren erwähnenswert ist, erkrankte im Dezember 1963 mit psychischen Veränderungen und motorischen Störungen: anfangs anfallsweises Stottern, bald darauf anfallsartig plötzliches Verziehen des Gesichtes und Spreizen der Finger. Dann fiel sie häufig hin, nach der Beschreibung könnte es sich um kurzdauernde Episoden von Tonusverlust oder akinetische Petits maux gehandelt haben. Mitunter auch Reißen und Zucken nach der linken Seite. Ein EEG, das im Stehen abgeleitet wurde, änderte sich bei solchen fraglichen akinetischen Anfällen nicht. Der Zustand blieb dann in den folgenden Monaten, bis Ende Mai, relativ stationär; unter Steroidtherapie und Antiepileptica kam es sogar zu einer zeitweisen Besserung der motorischen Erscheinungen. Das EEG zeigt während dieser Zeit relativ gleichbleibend leicht abnorme Kurven, anfangs leichte, für rechts, später für die Gegenseite sprechende Differenzen. Ende Mai 64 wurden die "Anfälle" wieder häufiger. Beginnend am 3. Juni, verschlechterte sich der Zustand rapide: rechtsseitige Apraxie, vorwiegend sensorische Aphasie, Hemiparese rechts, zunehmende Bewußtseinsstrübung. In den nächsten Tagen fast ununterbrochen

und beinahe therapieresistent rechtsseitige Jackson-status. Am 12.6. starb die Patientin im zentralen Coma, nachdem es in den letzten Tagen trotz massiver antibiotischer Therapie zu hohem Fieber gekommen war. Der gesamte Krankheitsverlauf betrug gut 5 1/2 Monate. Die neuroradiologischen Untersuchungen brachten nichts besonderes.

Das EEG veränderte sich in den letzten Tagen entsprechend dem klinischen Befund.

Im Liquor war eine Gammaglobulinvermehrung nachweisbar, die anfangs über 25 % betrug, kurz vor dem Tode Werte um 18 rel. % aufwies.

#### Sektionsprotokoll:

Subakute Encephalitis (s.a. histologischen Befund)

Auftreibung der weichen, gelblich-weiß verfärbten linken Zentralregion mit unscharfer Abgrenzung gegen die Rinde. Hochgradige Hirnschwellung.

2 cm lange Tracheotomiewunde oberhalb des Jugulums.

Teilsektion: Nur Schädelsektion.

#### Gehirnbefund:

Auf Schnitten durch das formolfixierte Gehirn ist das Marklager der aufgetriebenen erscheinenden linken Zentralregion weich, gelblich-weiß verfärbt, mit unscharfer Abgrenzung gegen die Rinde. Sonst keine Auffälligkeiten. Das Grau-Weiß-Muster ist der Norm entsprechend.

#### Histologischer Untersuchungsbefund:

Auf einem Schnitt aus der linken Zentralregion ist im Markscheidenpräparat der Markfaserbestand auseinander gedrängt, aber nicht zusammenhängend entmarkt. Im Nissl- und HE Präparat ist die Rinde überschwemmt von einer enormen Vermehrung der Mikroglia und der Astrocyten, die in großleibige Formen mit großen, hellen, runden Kernen umgewandelt sind. Die Nervenzellen sind teilweise erhalten, gelegentlich verkalkt. Im Mark ebenfalls Vermehrung der Astrocyten und Mikrogliazellen, dazwischen

Gitterzellen. An den Gefäßen von Rinde und Mark dichte Rundzellinfiltrate.

Diagnose: Subakute Encephalitis. (Prof. Stochdorph)

Professor Stochdorph hat die Präparate noch einmal durchgemustert mit der Fragestellung, ob der Fall Ähnlichkeit oder Verwandtschaft mit der Leukoencephalitis van Bogaert oder der subakuten Panencephalitis zeigt. Wieder zeigte sich eine enorme Vermehrung großkerniger Astrocyten, besonders in der Hirnrinde; erhaltene Nervenzellen waren nur ganz selten zu sehen. Es handelt sich histologisch um eine nicht rubrizierbare (atypische) Encephalitis. Das histologische Bild zeigt große Ähnlichkeit mit dem von A.C. Löken publizierten Fall einer atypischen nekrotisierenden Encephalitis, (51) wenngleich in diesem Falle die rechtsseitigen Stammganglien hauptsächlich betroffen waren. Zwar waren bei unserem Fall Irene B. Rinde und Mark befallen, so daß man von einem "panencephalitischen" Bild sprechen kann, doch unterscheidet sich das mikroskopische Bild von der van Bogaertschen bzw. der Petteschen Encephalitis.

4. Fall: Elisabeth H., geb. 18.11.42

In der Familie sind keine Nervenkrankheiten bekannt. Die Mutter und eine Tante leiden häufig an Kopfschmerzen. Die Patientin ist die jüngste von 5 Geschwistern. Nach 8 Jahren Volksschule und einem weiteren Jahr Haushaltschule besuchte sie das Deutsche Gymnasium und bestand 1964 das Abitur, anschließend begann sie ein Philologie-Studium. Mit 10 Jahren überstand sie eine schwere Gelbsucht. Menarche mit 11 Jahren, Poly- und Hypermenorrhoe. Sie litt schon immer unter Kopfschmerzen, etwa 1959 waren sie zeitweise fast unerträglich.

1964 konnte sie sich trotz größter Anstrengung nach dem Mittagsschlaf nicht sofort erheben. Wenn sie während dieser Zeit unerwartet angesprochen wurde, bemerkte sie, daß ein sofortiges Antworten oder Handeln einfach nicht möglich war. Sie schob diese Zustände von Handlungs- und Redeunfähigkeit auf die nervliche Belastung zurück, die der Tod ihres Vaters mit sich gebracht hatte.

Im November 1965 fiel sie das erste mal hin, in der folgenden Zeit häuften sich die Stürze, bei denen sie sich mehrmals verletzte. Zur Zeit der Aufnahme waren die Stürze so häufig, daß sie sie nicht zählen konnte, es verging kein Tag ohne solche "Anfälle", im Abstand von wenigen Minuten könnten sich diese bis zu 20 mal wiederholen. Es käme dabei zu keiner Bewußtlosigkeit. Sie fiel einfach plötzlich hin; es wurde dabei beobachtet, daß sie gleichzeitig mit der linken Hand und dem linken Bein krampfte, manchmal auch mit der rechten Hand. Traten solche Zustände im Sitzen auf, so wurde plötzlich das linke Bein angezogen, gleichzeitig krampfhaft Bewegungen in den Händen, meist rechts, sowie ein Verziehen des Gesichts.

Ein Behandlungsversuch mit Petinutin brachte keinen Erfolg.

Aufnahmebefund am 9.5.66 (Universitätsnervenklinik):

An den Extremitäten und am Kopf einige leichtere Verletzungen und Blutergüsse, die von vorangegangenen Stürzen herrühren.

Blutdruck 150/80 mm Hg, Puls 100 pro Minute. An den inneren Organen keine krankhaften Veränderungen.

Auch der neurologische Befund ist im wesentlichen regelrecht, keine Hirnnervenausfälle, keine Augenhintergrundveränderungen. Sehr lebhaft, seitengleiche Muskeldehnungsreflexe, die Bauchhautreflexe sind nicht auslösbar. Sensibilität und Koordination sind nicht nachweisbar gestört.

Fräulein H. ist bewußtseinsklar, voll orientiert, wirkt vernünftig und macht gute Angaben zur Anamnese. - Vorläufige Diagnose: Temporallappen-Epilepsie.

Weiterer klinischer Verlauf:

Bei der Visite am nächsten Tage werden die anfallsähnlichen Zustände beobachtet: "Es kam zu einem kurzen Verziehen des Gesichts mit einem einmaligen Zucken der ganzen linken Körperseite. Das Zucken war so stark, daß sich die Patientin dabei leicht im Bette aufrichtete. Dreimalige Wiederholung im Abstand von einer halben Minute. Danach handelt es sich nicht um eine Schläfenlappenepilepsie sondern eher um Myoklonien".

Auf Grund der entzündlichen Liquorveränderungen wird eine Corticoidtherapie eingeleitet. Gleichzeitig wird antiepileptisch behandelt (Antisacer und Mylepsin). Die Anfälle werden jetzt etwas seltener, dafür (nach Angaben der Patientin) heftiger. Immer noch stürzt sie bei solchen Gelegenheiten, besonders häufig in den Morgenstunden. Im Juli treten die "Zuckungen" nicht mehr auf, die Anfälle haben jetzt mehr das Aussehen von Jackson-Anfällen.

Weiterhin stürzt die Kranke mehrmals täglich hin. Am 28.7. verletzt sich die Patientin bei einem Sturze und zieht sich eine Unterkieferfraktur zu. Gegen Ende des Klinik-Aufent-

halts häufen sich die Anfälle wieder, sind in ihrer Frequenz nicht zählbar, treten öfter als 30 mal am Tage auf.

Psychisch wird die Patientin während des Klinik-Aufenthalts zunehmend gereizt. Zweimal ist im Krankenblatt Erbrechen vermerkt. .

Am 2.8. wird sie in ungebessertem Zustande nach Hause entlassen. Sie erhielt vom 10.6. bis zur Entlassung insgesamt 1790 mg Prednisolon (Deltacortril). Außer Antisacer und Mylepsin bekam sie zeitweise Prominal, Mogadan, Vitamine, zeitweise Diamox.

#### Laboruntersuchungen:

Blutbild und Blutsenkung waren bei mehreren Kontrollen normal. Im Urin fand sich nichts Wesentliches, der Blutharnstoff betrug 33 mg %, Luesreaktionen mit Blut und Liquor waren negativ.

#### Röntgenbefunde:

Die Schädelleeraufnahmen in 4 Ebenen, ein rechtsseitiges Carotisangiogramm und eine Pneumenzephalographie wurden als unauffällig beurteilt. Bei der Luftfüllung fiel lediglich auf, daß es trotz spezieller Bemühungen nicht zu einer Darstellung des rechten Schläfenhornes kam und auch eine Füllung des Subarachnoidalraumes über der rechten Hemisphäre ausblieb. Eine Hirnszintigraphie war unauffällig.

#### EEG:

Insgesamt wurden 6 Kurven aufgezeichnet, die erste ambulant am 20.4.66:

Unregelmäßige 10/sec. und rasche Tätigkeit. My-Rhythmen. In HV fast paroxysmale 3-4/sec.-Gruppen mit Rechtsbetonung, später längere Serien von langsamen Wellen bilateral, teils mit alternierenden Seitendifferenzen. Nach HV ver-

zögerte Rückkehr zum Ausgangsverhalten.

Beurt.: Labile Grundtätigkeit. Bei Belastung Gruppen von langsamen Wellen, zum Teil mit Rechtsbetonung.

11.5.66:

Reichlich 10-11/sec.-Grundtätigkeit, die weit nach vorne streut, ohne Seitendifferenzen und mit gutem Lidschlußeffekt, weit überlagert Beta, symmetrisch. In HV Amplitudenasymmetrie, rechts temporal Mitte deutlich höher als links, sowie einzelne überhöhte und spitze Formen.

Flimmerlichtaktivtion: Präzentrale Arkaden beiderseits.

Keine Aktivtion von Anomalien.

Beurt.: EEG am Rande der Norm mit geringfügigen Asymmetrien der Grundtätigkeit (rechts temporal).

Im Vergleich zum Vorbefund:

1. Grundtätigkeit rechts temporal Mitte durchgehend höher und labiler als links.

2. Während HV keinerlei Veränderungen.

3. Durch FLA keine Aktivtion von Anomalien.

Auch in dieser Ableitung keine Zeichen eines Anfallsleidens.

(3 flüchtige Krisen mit Myoklonien links während der Ableitung. Dabei Muskelartefakte, keine Herdzeichen erkennbar.)

18.5.:

Eine Stunde nach 2 Teelöffel Sekundalsaft alt:

Unregelmäßige Grundtätigkeit. Kleine, rasche Tätigkeit.

Unregelmäßige Komplexe aus steilen und langsamen Wellen generalisiert, Maximum der Spitzen rechts parietal bei beginnender Ermüdung.

In Einschlafstadien A 2 - B 1 häufigere und längere Paroxysmen. Im anschließenden Wachzustand nach HV nur einzelne Komplexe.

Beurt.: Im Schlaf werden zahlreiche Paroxysmen aktiviert; dabei besteht ein Maximum von steilen Wellen rechts parietal, die Gruppen von langsamen Wellen treten generalisiert auf.

18.5.:

Ableitung nach Schlaf:

Unregelmäßige Grundtätigkeit. Guter Lidschlußeffekt.

In HV nach einer Minute ein kurzer Paroxysmus (Zucken im linken Bein), generalisiert. Nach HV ein weiterer kurzer Paroxysmus und später nach Zunahme rascher Tätigkeit ein Polyspike-wave-Paroxysmus.

Beurteilung: Im Wachzustand nach Schlaf weniger Paroxysmen als zuvor im Schlaf.

30.6.66:

Beurteilung: EEG abnorm mit unregelmäßiger, asymmetrischer Grundtätigkeit, Gruppen langsamer und steiler Wellen über den vorderen Schädelregionen mit alternierenden Seitendifferenzen.

Im Vergleich zum Befund vom 11.5.66:

1. Grundtätigkeit jetzt asymmetrisch, rechts schlechter als links.

2. Langsame und steile Wellen jetzt über den vorderen Schädelregionen mit alternierenden Seitendifferenzen. In Ruhe und HV-EEG keine Anfallsmuster.

26.7.66:

Labile und unregelmäßige, z.T. langsame Grundtätigkeit, die rechts deutlich ausgeprägter ist. Dazwischen gelagert unregelmäßige 4 - 6/sec., auch rechts etwas mehr.

Noch vor HV wurde ein Anfall beobachtet, dabei Hochziehen des linken Beines und der linken Hand. Die Patientin gab an: "Plötzliches Verziehen des ganzen Gesichtes und Krampfen der rechten Hand". Kopfschmerzen. Im EEG beginnt dieser Zustand nur mit einer steilen Welle, die fast nur rechts nachweisbar ist, dann war weitere Ableitung wegen der starken Artefakte nicht möglich. Danach Abflachung der Kurve, Verschwinden der Alpha- und Thetatätigkeit. Beta ging unverändert weiter. Später unregelmäßige und steile Wellen mit weiter Diffusion und gleich nach Beginn der HV paroxysmale Serien von S/W-Varianten mit Maximum rechts vorne,

die nach hinten abfallen und sich über die ganze rechte Hemisphäre erstrecken, links nur angedeutet nachweisbar. Später Wiederholung in Form von losen Gruppen von steilen oder Deltawellen nur rechts. Längere Zeit nach HV noch kurze Serien angedeuteter S/W-Varianten, nicht eindeutig paroxysmal, wieder nur rechts vorne. Während dieser Paroxysmen wurden motorische Erscheinungen nicht beobachtet. Beurteilung: EEG abnorm mit diffusen Anomalien, die jetzt mehr rechts-betont erscheinen und Paroxysmen veränderter S/W-Varianten, die von rechts vorne ausgehen. Gegenüber dem Vorbefund deutliche Zunahme aller Veränderungen mit eindeutigen Überwiegen rechts.

(Nach den EEG-Befunden fällt auf: 1.) Eine progredierte Verschlechterung der Allgemeintätigkeit. 2.) Zunehmende Rechtsbetonung der Veränderungen. 3.) Ab 18.5. wurden Anfallsmuster gesehen: steile Wellen, Spitzen, ein Polyspike-wave Paroxysmus, in der letzten Ableitung S/W-Varianten. 4.) Am 11.5. kommt es bei 3 "flüchtigen Krisen mit Myoklonien" zu keinen verwertbaren Veränderungen, am 18.5. erscheint ein kurzer generalisierter Paroxysmus mit Zucken im rechten Bein, am 26.7. bei einem der typischen Anfälle, der die linke Seite und das Gesicht ergriff, zeigt sich im Beginn eine steile Welle, fast nur rechts, gefolgt von Muskelartefakten und einer Abflachung der Kurve, wobei die  $\beta$ -Tätigkeit unverändert weiter ging. 5.) (Noch) kein Radermecker-EEG.)

#### Liquor cerebrospinalis:

3 Liquores, die alle lumbal gewonnen wurden, der erste während der Luftfüllung.

Datum Zellen Pandy Gesamt-EW Alb. Glob. Mastixreaktion

|       |     |    |     |                   |     |     |    |   |    |    |   |   |   |   |
|-------|-----|----|-----|-------------------|-----|-----|----|---|----|----|---|---|---|---|
| 20.5. | 6/3 | +  | 1,3 | = 32,5 (zu wenig) | 7   | 10  | 11 | 8 | 5  | 2  | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6.6.  | 9/3 | ++ | 1,0 | = 25              | 0,4 | 0,6 | 6  | 9 | 11 | 10 | 7 | 4 | 2 | 1 |
| 18.7. | 9/3 | +  | 0,9 | = 22,5            | 0,2 | 0,7 | 7  | 9 | 8  | 6  | 4 | 2 | 1 | 1 |

Liquorelektrophorese:

| Datum | Vorfr. | Album. | Alpha-1 | Alpha-2 | B-1  | B-2 | Gammaglob. |
|-------|--------|--------|---------|---------|------|-----|------------|
| 6.6.  | 2,7    | 30,7   | 2,0     | 5,9     | 19,4 |     | 39,3       |
| 18.7. | 4,5    | 47,2   | 4,6     | 4,7     | 8,6  | 4,7 | 25,7       |

Zusammenfassung des klinischen Verlaufes und der Befunde:

Die Patientin, in deren Familie keine Nervenkrankheiten bekannt sind und die außer Kopfschmerzen und einer Gelbsucht mit 10 Jahren keine ernsthaften Krankheiten durchgemacht hatte, erkrankte 1964 mit kurzdauernden Zuständen von Aphasie und Apraxie, die im Anschluß an den Mittagschlaf auftraten. Seit November 65 Anfälle, bei denen sie oft hinfällt. Im Sitzen kommt es dabei zu Zucken (Myoklonien) im linken Arm und linken Bein, Verziehen des Gesichts und Verkrampfung der rechten Hand, dabei keine Bewußtlosigkeit. Da sie dabei im Stehen regelmäßig zu Boden fällt, kommt es vermutlich gleichzeitig (gegenseitig) zu einem Tonusverlust (Elektromyographische Untersuchungen wurden nicht angestellt). Während des klinischen Aufenthaltes kommt es zu einer zunehmenden Gereiztheit. Das EEG zeigt zunehmende Allgemeinveränderungen, der Liquor eine extreme Gammaglobinvermehrung.

Der Zeitpunkt des Beginns der Krankheit läßt sich nicht mit Sicherheit festlegen. Sie begann eventuell bereits 1959 mit den "unerträglichen Kopfschmerzen", um dann nach einem Intervall von mehreren Jahren wieder aufzuflackern. (Es gibt eine Beobachtung von Stadler (85) mit einem derartigen Verlauf: Ein Bub, der mit 9 Jahren mit anfallsartigen Hemikranien aufgenommen wurde; uncharakteristisches EEG, im Liquor (Mastixreaktion) tiefe Linkszacke. Mit 13 Jahren Wiederaufnahme wegen zunehmender psychischer Veränderungen; jetzt konnte nach dem EEG die Diagnose SSLE gestellt werden, der weitere Verlauf war typisch.)

Sicherlich waren die anhasisch-apraktischen Episoden 1964 bereits Ausdruck des Prozesses. Zweifellos handelt es sich

um einen ausgesprochen chronischen Verlauf.

Nach dem bisherigen Verlauf ist eine definitive Einordnung des Krankheitsbildes wohl noch nicht möglich. Wir glauben, daß es sich um eine subakute Panencephalitis handeln kann. Dafür spricht: die extreme Gammaglobulinvermehrung im Liquor und die A r t der anfallartigen Bewegungsstörungen, die ein stereotypes Muster aufweisen. Gegen die vermutliche Diagnose sprechen die (noch) fehlende Rhythmizität der Bewegungen und das (noch) uncharakteristische EEG, ferner das Fehlen psychoorganischer Ausfälle.

In einem verifizierten Falle von subakuter Einschlusskörperchen-Encephalitis von einer Dauer von 8½ Jahren (Landau und Luse, 48) waren allerdings niemals die typischen EEG-Veränderungen gesehen worden; sie gelten nicht als obligat.

Leider sind wir über den weiteren Verlauf der Krankheit nicht informiert.

Anschließend sei noch über eine weitere Beobachtung berichtet, die aus differentialdiagnostischen Erwägungen interessant ist.

5. Fall: Otto K., geb. 18.11.12 - Krankenblatt Nr. 754/64

Die Mutter des Patienten scheint eine abnorme Persönlichkeit gewesen zu sein. Der Patient wurde erstmals am 28.6.62 aufgenommen. In den vorangegangenen Monaten war der bis dahin immer fleißige Mann bei der Arbeit zunehmend langsamer, er wurde psychisch in zunehmenden Maße auffällig, affektabil, weinerlich. Die Stimmung war depressiv. Er beklagte sich über mangelndes Verständnis der Umgebung, wurde religiös, plagte sich mit Selbstbeschuldigungen. In Allem wurde er langsamer, redete mitunter verwirrt und zerfahren.

Am Tage vor der Aufnahme in einer auswärtigen Klinik, in der er nur einen Tag verbrachte, kam er am Abend von der Baustelle seines Eigenheimes nicht nach Hause. Die Ehefrau traf ihn dort, wo er völlig verwirrt, desorientiert an einem Fenster stand und durcheinander redete.

In der auswärtigen Klinik war der Patient nachts sehr unruhig, urinierte in die Thermometergläser, warf anderen Patienten Tupfer ins Gesicht und urinierte gegen Morgen in die Telephonzelle. Auf die Frage nach seinem Befinden: "Das ist bei mir eine Spirale, das geht so auf und ab". Bei der Aufnahme in die Nervenklinik ist eine regelrechte Exploration des Patienten unmöglich, er mißverstehet die an ihn gerichteten Fragen, zeigt Erinnerungslücken. Er ist zeitlich und örtlich desorientiert; er meint, sich in einem humanistischen Gymnasium oder dem Krankenhaus der Heiligen Maria zu befinden. Der aufnehmende Arzt hat den Eindruck, daß der Patient auch akustische Halluzinationen hat. Er wirkt leicht bewußtseinsgetrübt. Klagen betreffen nur leichte Kopfschmerzen, sonst fühlt er sich gesund.

Körperlicher und neurologischer Befund sind regelrecht, sehr lebhaft **Muskeleigenreflexe**.

Die vorläufige Diagnose lautet Spätschizophrenie.

#### Klinischer Verlauf:

Unter neuroleptischer Therapie kommt es zu einer gewissen Besserung, wobei das Organische der psychotischen Störungen deutlich wird. Das Denken bessert sich, man kann bei der Entlassung am 14.8.62 wieder vernünftige Gespräche mit ihm führen, wenngleich die früheren Störungen noch nachweisbar bleiben.

Befunde: Die Senkung ist mit 20/37 leicht beschleunigt, das rote Blutbild zeigt keine Auffälligkeiten. Die Leukozyten waren eingangs auf 14000 erhöht, einige Tage später betragen sie nur noch 8000, wobei die Segmentkernigen auf 77 % angestiegen sind.

Die Luesreaktionen mit Serum und Liquor fielen negativ aus. Die KBR (mit Serum) gegen APC-Virus war positiv. Spätere serologische Untersuchungen brachten negative Ergebnisse.

Therapeutisch wurden Neuroleptica (Neurocil, Mephenamin), vom 26.7. bis 8.8. insgesamt 570 mg Prednisolon und 160 I.E. ACTH verabreicht, anschließend an die Hormontherapie vorübergehend (6 Tage lang) Aureomycin, 4 mal 1 Kapsel pro die.

Der Patient blieb in der Folgezeit in ambulanter Kontrolle und war noch zweimal (6.12. - 19.12.62 und 29.5. - 7.7.64) in stationärer Behandlung. Vom 11. bis 23.6.64 wurden nochmals 390 mg Prednisolon unter Leukomycinschutz verabreicht, ambulant von September bis Dezember 64 nochmal Dexamethason.

Der körperliche und der neurologische Befund des Patienten blieb im wesentlichen unverändert, d.h. regelrecht; das

schwere organische Psychosyndrom besserte sich weiterhin, wenngleich der Defekt deutlich blieb. 1964 konnte der Patient wieder täglich einige Stunden selbständig arbeiten. Niemals kam es zu Bewegungsstörungen, auch Anfälle traten nicht auf.

#### Röntgenbefunde:

Das Pneumenzephalogramm vom 6.7.62 zeigt eine leichte Hirn-atrophie; der Befund wird am 5.6.64 bestätigt, in der Zwischenzeit ist es zu keiner deutlichen Zunahme gekommen. Carotisangiographie rechts (12.7.62 und 14.12.62) und links (18.7.62): Die intraarteriellen Arterien erscheinen plump und vermehrt geschlängelt, für eine Gefäßerkrankung noch kein sicherer Anhalt.

Keine Verlagerungserscheinungen und kein Anhalt für Raum-beschränkung.

#### EEG:

Bei drei Kontrollen zeigt sich eine unregelmäßige Grundtätigkeit, keine eindeutig pathologischen Anomalien. Keine Progredienz.

#### Liquor cerebrospinalis:

| Datum                 | Zellen                  | Pandy | Ges.-Eiw. | Quot. | Mastixreaktion |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|-----------------------|-------------------------|-------|-----------|-------|----------------|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 6. 7.62               | 43/3                    | +++   | 1,7 KE    | 1,8   | 1              | 8  | 10 | 12 | 8  | 7  | 4 | 2 | 1 | 1 |
| 18. 7.62              | 111/3<br>(89% Lymphoc.) | +++   | 1,9       | 1,1   | 6              | 10 | 11 | 11 | 9  | 7  | 5 | 3 | 1 | 1 |
| 13. 8.62              | 133/3<br>(85% Lymphoc.) | +++   | 1,3       | 0,85  | 1              | 2  | 7  | 10 | 8  | 6  | 5 | 2 | 1 | 1 |
| 22.11.62              | 141/3                   | ++    | 2,1       | 0,61  | 7              | 11 | 12 | 11 | 9  | 6  | 4 | 2 | 1 | 1 |
| 17. 5.63              | 157/3                   | +++   | 2,3       | 0,70  | 6              | 11 | 12 | 12 | 11 | 10 | 7 | 5 | 3 | 1 |
| 25. 2.64              | 149/3                   | +     | 1,8       | 0,63  | 5              | 8  | 10 | 11 | 8  | 6  | 4 | 2 | 2 | 1 |
| 5. 6.64<br>(SOF, FEG) | 73/3                    | +     | 1,4       | 0,75  | 6              | 9  | 10 | 11 | 7  | 4  | 2 | 1 | 1 | 1 |

Liquorelektrophorese (in rel.%):

| Datum   | V   | Album. | Alpha-1 | Alpha-2 | B-1 | B-2  | Gammagl. |
|---------|-----|--------|---------|---------|-----|------|----------|
| 6.7.62  | 0,5 | 32,7   | 3,9     | 4,2     | 7,2 | 9,2  | 42,3     |
| 18.7.62 | 0,4 | 44,1   | 6,8     | 3,1     |     | 11,8 | 33,3     |
| 13.8.62 | 2,5 | 38,0   | 4,9     | 4,9     |     | 16,4 | 33,3     |
| 17.5.63 | 0,9 | 40,0   |         | 7,5     |     | 18,1 | 33,5     |
| 25.2.64 | 2,6 | 52,2   | 5,5     | 4,1     | 6,4 | 7,5  | 21,7     |
| 5.6.64  | 0,2 | 40,9   | 1,9     | 5,8     |     | 17,0 | 34,2     |

Zusammenfassung:

1962 erkrankte der damals 49jährige Patient subakut an einer Encephalitis. Zur Zeit der ersten Aufnahme bestand eine symptomatische Psychose, die in der Folgezeit rasch abklang und ein organisches Psychosyndrom hinterließ.

Die neuroradiologischen Untersuchungen brachten außer einer geringen Hirnatrophie keinen wesentlichen Befund, das EEG zeigte einen Grenzbefund der Norm. Die KBR mit APC-Virus war positiv.

Die Liquoruntersuchungen zeigen, daß der Prozeß chronisch weiterschwelt; dabei klinisch keine weitere Progredienz. Die Befunde gleichen weitgehend denen, die man bei der subakuten Panencephalitis erhebt; das gilt insbesondere für den Liquor vom 6.7.62.

Eine progressive Paralyse erscheint auf Grund der negativen serologischen Untersuchungen und der fehlenden Pupillenstörungen so gut wie ausgeschlossen.

Der Fall erinnert sehr an Fall 2 der Veröffentlichung von Brierley und Mitarb. (14), der allerdings nach etwa 242 Monaten ad exitum kam; dieser Fall begann klinisch ganz ähnlich und zeigte gleichartige Liquorveränderungen bei einem 58jährigen Mann. (TPIT negativ.) Pathologisch-anatomisch zeigten die Veränderungen keine Ähnlichkeit mit der Panencephalitis-Leukoencephalitis. Die Topographie der Läsionen-Gefäsinfiltrate, Ganglienzellverluste, intensive Gliareaktion zeigte ein Verteilungsmuster, das eher an die akute nekrotisierende Encephalitis erinnert (bevorzugter Befall der limbischen Regionen).

## Diagnose und Differentialdiagnose, Diskussion der Fälle

Die Krankheit kann auf Grund des Prädilektionsalters, des subakuten Beginns und des in der Regel progredienten Verlaufs, des typischen klinischen Erscheinungsbildes und der speziellen Untersuchungen (EEG, Liquor) erkannt werden. Neuroradiologische Untersuchungen dienen in erster Linie dem Ausschluß raumfordernder Prozesse; in einigen Fällen wurden leichte Ventrikelerweiterungen und radiologische Zeichen des gesteigerten Schädelinnendrucks festgestellt.

Die größten diagnostischen Schwierigkeiten ergeben sich natürlich zu Beginn der Erkrankung, wenn die psychische Symptomatik ganz im Vordergrund steht; Fehldiagnosen sind beinahe die Regel. Psychologische Deutungen von abnormem Verhalten sind immer naheliegend. Die subakute Panencephalitis sollte bei Demenz im Kindesalter immer mit in Erwägung gezogen werden (Metz et al., 56). Insbesondere dann, wenn sich Trugwahrnehmungen einstellen, ist die Annahme einer endogenen Psychose naheliegend. Unser Fall 1 wurde anfangs als "Psychose, ticartige Bewegungsstörungen" eingewiesen, im Fall 2 wurde zunächst eine Hebephrenie diagnostiziert.

Beim Fortschreiten des Prozesses und mit Beginn der charakteristischen, "fast pathognomonischen" Hyperkinesen wird die Erkennung leichter. Man sollte wohl fordern, daß bei Kindern und Jugendlichen mit zunehmenden psychoorganischen Veränderungen begleitet von extrapyramidalmotorischen Erscheinungen die subakute Panencephalitis in jedem Falle in Erwägung gezogen werden muß; meistens wird die Diagnose durch den Liquor- und EEG-Befund ausgeschlossen oder bewiesen werden können. Sind die psychischen Auffälligkeiten noch nicht sehr ausgeprägt und haftet den Bewegungen, wie häufig im Beginn, etwas scheinbar Willkürliches an, kann auch in diesem Stadium das organische Wesen der Störung verkannt

werden; die Diagnose "Hyperkinesen mit Ausdruckswert" in unserem ersten Falle beweist es, ein entsprechender psychologischer Befund liefert u.U. das Alibi. Dieselben Erwägungen gelten selbstverständlich erst recht, wenn bei zunehmender Tonuserhöhung das Krankheitsbild in das dritte Stadium übergeht.

Einige Stoffwechselkrankheiten des Gehirns können einen ähnlichen klinischen Verlauf nehmen (Prick und Mitarbeiter (68); I. Stocker (86)). In dem Falle von Prick handelte es sich wahrscheinlich um eine Leukodystrophie vom Typ Binarson-Neel-Greenfield (Sulfatidlipidose), der andere Fall war eine generalisierte Lipidose, möglicherweise dieselbe Erkrankung. Im Falle von Prick war der Liquor zunächst normal, dann kam es zu einer starken Gesamteiweißvermehrung auf über 100 mg%, wobei insbesondere die Alpha-1 und -2-Globuline, später auch  $\beta$ - und Gamma-Globuline vermehrt waren. Im zweiten Falle war das Eiweiß nicht vermehrt, zweimal war in der Kolloidkurve eine Linkszacke, einmal war sie mittelständig. Die Zellwerte waren normal. Keiner der beiden Fälle zeigte ein Radermecker-EEG.

Falls in solchen Fällen nicht gleichartige Erkrankungen in der Verwandtschaft eine Diagnose erlauben, kann diese wohl nur durch Gehirnbiopsie oder Autopsie geklärt werden. Der Ausschluß einer Panencephalitis (SSLE) ist wohl in der Regel mit Hilfe eingehender Liquoruntersuchungen und EEG-Analysen möglich.

In der Literatur ist wiederholt die Frage der "Auslösung" des Prozesses durch vorangegangene Krankheiten (insbesondere Virusinfekte) und Impfungen diskutiert worden (43, 89); es gibt einige einschlägige Beobachtungen. Eine "schwere Grippe" mit Erbrechen scheint unserem ersten Falle vorangegangen zu sein, 8 Tage später traten erstmals Hyperkinesen auf. Bei genauer Analyse des Krankheitsblattes fällt jedoch

auf, daß die Patientin 3 Monate vor der ersten Aufnahme, d.h. 14 Tage vor der "Grippe" den Tadel wegen schlechter Handarbeiten bekam. Es ist anzunehmen, daß diese manuelle Ungeschicklichkeit bereits Ausdruck einer beginnenden Apraxie war, ferner, daß der Tadel nicht auf Grund eines einmaligen Versagens erfolgte, sondern daß die Leistungen seit einiger Zeit nachgelassen hatten. Außerdem scheint auch die Wesensänderung bereits vor der "Grippe" eingesetzt zu haben.

Es kann daher nicht als erwiesen gelten, daß diese fieberhafte Erkrankung der Encephalitis voranging bzw. daß sie eine auslösende Rolle spielte; sie könnte auch bereits Ausdruck des cerebralen Prozesses gewesen sein (z.B. einer passageren intrakraniellen Drucksteigerung, die mit Erbrechen und Temperaturanstieg einherging).

Bei unserem 2. Fall stehen zwei Traumen im Beginn der Krankheit. Anschließend an den ersten Unfall, kurz nach einer Tetanusinjektion, wurden erstmals generalisierte Anfälle beobachtet. Das Trauma war gering, ebenfalls völlig unwahrscheinlich ist ein Kausalzusammenhang mit der Injektion. Mit großer Wahrscheinlichkeit war ein anfallartiges Geschehen bereits die Ursache des 1. Unfalles. Auch die 2 Minuten lange Bewußtlosigkeit nach dem 2. Unfall braucht nicht Unfallfolge gewesen zu sein (s.a. Les Antécédants traumatiques dans la LESS, Martin et al., 1962, 54).

Aus der Betrachtung unserer Fälle kann zu der Frage der Spezifität des Liquorbefundes Stellung genommen werden. H. Bauer (1961) kommt auf Grund von 11 eigenen Fällen zu der Feststellung, daß das Liquorsyndrom "nicht nur pathognomonisch, sondern praktisch obligat ist und von größter Wichtigkeit für die Differenzialdiagnose" (3)..

Auch wir (Literaturstudium und eigene Fälle) kommen zu dem Schluß, daß diese Veränderungen obligat sind (in der Regel), wir fanden jedoch gleichartige Veränderungen bei zwei

andersartigen Fällen (Fall 3 und 5) und einem nach dem bisherigen Verlauf noch nicht sicher diagnostizierbaren Falle (Elisabeth H.). Im Falle 5 (Otto K.), der subakut begann und in einer symptomatischen Psychose mündete, die zur Zeit der ersten Aufnahme ihren Höhepunkt erreichte, erinnert der weitere Verlauf nicht mehr an eine subakute Panencephalitis. Insbesondere der erste Liquor dieses Patienten ist von dem bei subakuter Panencephalitis nicht unterscheidbar, im weiteren Verlauf ähnelt der Befund eher dem, den man bei der Neurosyphilis erwarten kann.

Fall 3 zeigte klinisch gewisse Ähnlichkeiten mit der besprochenen Krankheit: subakuter Beginn mit anfallsweisem Stottern, dann symptomatische Epilepsie vom Petit mal-Typ. Bis zur akut einsetzenden Verschlechterung, die zum Tode führte, konnte von einem dementiven Abbau jedoch noch nicht die Rede sein. Niemals kam es zu einer Periodozität der Bewegungsstörungen, zu Tonuserhöhungen oder zu einem EEG, das Verwandtschaft mit dem von Radermecker beschriebenen gezeigt hätte. Das histologische Bild zeigte auch keine Verwandtschaft zur nodulären Panencephalitis oder zur SSLE.

Seitz (1966) fand bei einem Fall einer akuten nekrotisierenden Encephalitis mit einer Überlebenszeit von 8 Monaten gleichartige Liquorveränderungen, nachdem das akute Bild abgeklungen war (81).

Die Beobachtungen weisen auf die Unspezifität des Liquorsyndroms hin. "Offenbar spiegelt sie (die erhebliche Dissoziation des Liquor-Eiweißspektrums) nur die chronischen Gewebsvorgänge bei encephalitischen Prozessen wider" (Seitz). Fehlen die typischen EEG-Veränderungen und weicht auch der klinische Verlauf vom "klassischen" Schema ab, so ist das charakteristische Liquorsyndrom kein hinreichender Beweis für die Diagnose subakuter Panencephalitis; dies gilt in besonderem Maße für Fälle des (fortgeschrittenen) Erwachsenenalters (Fall Otto K.).

Diese Erkenntnis mahnt auch für den Fall 4 (Elisabeth H.) zur Vorsicht. Der Liquorbefund weist auf eine chronische Entzündung hin; während eine multiple Sklerose (fehlende spinale Symptomatik, Anfälle) und eine Neurosyphilis sehr unwahrscheinlich sind, wäre neben der subakuten Panencephalitis auch an eine diffuse entzündliche Sklerose (Schilder) zu denken. Die für diesen Prozeß typischen Sehstörungen (vorwiegende Prozeßlokalisation im Occipitalmark) traten jedoch nicht klinisch in Erscheinung.

## Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der subakuten Panencephalitis gilt bisher als unbekannt. Es sollen zunächst die Befunde, Beobachtungen und Untersuchungen geschildert werden, die einen Aufschluß geben könnten.

### 1. Klinische Beobachtungen

Eine bestimmte jahreszeitliche Bevorzugung des Krankheitsbeginns scheint nicht zu bestehen. Stocker (86) fand bei 66 Literaturfällen eine gleichmäßige jahreszeitliche Verteilung, Tariska (87) meint jedoch bei seinen Fällen bevorzugten Beginn im Herbst oder Winter feststellen zu können.

Die Landbevölkerung und sozial niedrigere Schichten werden häufiger befallen (Canal und Torck, 16). Gelegentlich ist es gleichzeitig zum Tode eines Haustieres gekommen (Hund, Vogel), die Tiersektion erbrachte jedoch nicht den Nachweis einer Krankheit, insbesondere des Gehirns.

Freeman (1967) (25) fand staupe-infizierte Tiere in Hausgemeinschaft mit Kindern, die an Dawsonscher Encephalitis erkrankt waren.

Im Beginn der Krankheit steht nicht selten eine fieberhafte Affektion, Grippe, exanthematische Viruserkrankung oder eine Impfung. Über eine SSLE, die 16 Tage nach einer Pockenschutzimpfung manifest wurde, berichten Toga und Mitarb. (89). Kolar (43) berichtet über einen Fall im Anschluß an Typhus abdominalis, nach Polio-Schluckimpfung bei einem mongoloiden Kind; bei einem 19jährigen Patienten begann die Krankheit nach einem Fall von fieberhafter Meningoencephalitis in der nächsten Umgebung; ähnliche Beobachtungen werden in vielen anderen Fällen gemacht.

## 2. Morphologische Befunde

Nach Spatz (1930) ist der Nachweis einer echten Encephalitis ein Hinweis für eine Erregerwirkung (84). Der häufige Nachweis von intranukleären Einschlüssen spricht zugunsten einer Virusinfektion. Daß das Vorhandensein von Kerneinschlüssen auch für die Fälle nicht ausgeschlossen werden kann, wo sie nicht gefunden werden, ist bereits erwähnt und wird zusätzlich durch unseren Fall Simon B. dokumentiert.

Seitelberger (80) beschrieb den Fall eines 40jährigen Mannes, der außer an einer subakuten Leucoencephalitis an einer olivoponto-cerebellaren Atrophie erkrankt war. Die entzündlichen Veränderungen beschränkten sich im wesentlichen auf die nicht von der Systematrophie betroffenen Regionen. Das kann zwanglos so gedeutet werden, daß das infektiöse Agens (vermutlich Virus) vorzugsweise Zellen mit einem intakten Metabolismus befällt; der Befund spricht gegen eine nicht-infektiöse Ursache der Erkrankung. Waksman und Adams (93) beschrieben morphologische Ähnlichkeit mit virusbedingten Leucoencephalitiden bei Tieren (Visna, Staupe, Mäuse-encephalitis, IHL-Virus-Erkrankung der Maus).

Bei der subakuten Panencephalitis muß nicht selten ein schweres Krankheitsbild mit einem sehr wenig ausgeprägten pathologischen Befund korreliert werden, oder anders ausgedrückt: das klinische Bild läßt keinen Schluß zu, wie schwere Veränderungen zu erwarten sind. Diese Diskrepanz ließe sich am ehesten mit einer chronischen Virusaffektion (persistent tolerated infection) erklären, die zunächst zur Zelldysfunktion und erst schließlich zur (morphologisch faßbaren) Zellveränderung und Mesenchymreaktion führen würde. In anderen Worten: Das histologische Bild zeigt in diesen Fällen ein inadäquates Bild der tatsächlichen Zellfunktionsstörung.

Kontrollenoptische Befunde sprechen zugunsten einer Virusaffektion. Ulrich und Kidd (90) sahen cytoplasmatische

Partikel, die "bis zu einem gewissen Grade Herpes simplex-Viren ähneln". Sie waren jedoch nicht ganz sicher von entwickelnden Lysosomen unterscheidbar. Ganatas und Shy fanden ebenfalls virusähnliche Partikel, jedoch von anderem Aussehen (nach Ulrich und Kidd).

### 3. Virologische Studien

Der direkte Virusnachweis und Übertragung auf Versuchstiere und Zellkulturen ist seit den ersten Untersuchungen von Dawson immer wieder versucht worden, meistens ohne Erfolg. Foley und Williams (28) gelang die Züchtung von Herpes-Virus bei einem ihrer 5 Fälle; die Autoren halten das Ergebnis jedoch für eine Verunreinigung, da sie keinen Titeranstieg der entsprechenden Antikörper feststellen konnten.

Macken und Lhermitte (1950) (53) konnten eine tödliche Encephalitis auf Kaninchen übertragen. Martin, Macken und Hess (55) übertrugen mit Liquor und Hirnsuspension eine Encephalitis auf weiße Mäuse. Ein Erregernachweis mißlang in diesen Fällen jedoch.

Pelc, Périer und Quersin-Thiry (63) gelang die Übertragung einer Encephalitis durch intracerebrale Verimpfung auf Cynomolgusaffen. Das (vermutliche) Virus ging nach 3 erfolgreichen Passagen verloren.

Fluoreszenzimmunologischer Nachweis von Herpes-Antigen bei subakuten Einschlusskörperchenencephalitiden wurde von Sabin und Messore (73) und von Sherman, Davis und Haymaker (79) versucht, von den letzteren Autoren mit Erfolg. Sabin und Messore konnten spezifische Fluoreszenz bei 2 von 3 Fällen von humaner Encephalitis mit erwiesener Herpes-Ätiologie nachweisen, insbesondere im Cytoplasma, wobei sich die Fluoreszenz auffallenderweise nicht an die Gebiete mit den sichtbaren Gewebsschäden hielt. Sie fanden keine Fluoreszenz der Einschlusskörperchen. Hingegen fanden Sherman und Mit-

arbeiter bei einer Einschlußkörperencephalitis die spezifische Fluoreszenz insbesondere in den Inklusionen. Die meisten Zellen mit Einschlüssen wiesen übrigens eine negative Feulgenreaktion auf, was die Autoren annehmen läßt, daß das Herpesvirus, dessen Antigen sie nachwiesen, inaktiv sein mußte. Damit versuchen sie auch das negative Isolationsergebnis ihres Falles zu erklären. Biegeleisen (5), der diese Methode zum diagnostischen Nachweis des Herpesvirus einführte, fand positive Ergebnisse nur in den Fällen, in denen auch der kulturelle Nachweis des Virus glückte.

Das Virusantigen kann in der direkten Methode (mit fluoresceinmarkierten Anti-Herpes-Antikörpern) oder mit fluoresceinmarkiertem Coombsserum, nachdem man vorher das spezifische Antiserum auf die Schnitte einwirken ließ, nachgewiesen werden. Die indirekte Technik brachte bei Sherman und Mitarbeitern die besseren Ergebnisse.

Serologisch wurden bisher keine Hinweise auf eine Herpes-ätiologie gebracht.

Mitov und Mitarbeiter (58) konnten mit Blutserum der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Patienten weiße Mäuse vor einer sonst tödlichen Dosis virus fixe schützen, normale Seren zeigten keinen protektiven Effekt. Die Autoren denken an eine entfernte Antigenverwandtschaft mit dem Tollwutvirus. Die Titer waren nicht sehr hoch.

In jüngster Zeit berichten verschiedene Autoren übereinstimmend über serologische, elektronenoptische und fluoreszenzmikroskopische Befunde, die für eine spezifische Virusätiologie (Pseudomyxovirus) sprechen.

Zur Pseudomyxo-Gruppe, RNS-Viren, gehören die Erreger der Masern, Staupe und Rinderpest. Das Rinderpest-Virus scheidet als Erreger praktisch aus (Dayan, 19; Legg, 50; Herndon, 34), so daß in erster Linie Masern- und Staupevirus in Frage kommen.

Serologie: Legg (50) fand bei 22 Patienten signifikant er-

höhte Masern-Antikörpertiter, wie man sie bei Masernrekongaleszenten findet (KBR und Hämagglutinationshemmungstest). Antikörper gegen Herpes simplex waren nicht signifikant erhöht. Zu gleichen Ergebnissen kommen Freeman (25), Conolly (18) und Herndon (31).

Immunofluoreszenz: Conolly (18) und Herndon (34) berichten über spezifische Fluoreszenz in den befallenen Zellen nach Behandlung mit fluoresceinmarkierten Masernantikörpern. Herndon fand keine Anfärbung mit markierten Staupeantikörpern.

Elektronenmikroskopie: Die Zentren der Kerne (von Gliazellen) sind mit verwickelten Strängen feiner Tubuli von ungefähr 150 - 190 Å Durchmesser angefüllt. Vom morphologischen Standpunkt handelt es sich um Myxovirus (Dayan und Mitarbeiter, 19). Herndon (34) beschreibt außerdem feine Granula von 300 - 500 Å Durchmesser. - Die ersten einschlägigen Beobachtungen stammen von Bouteille und Mitarbeitern (12), weitere: Tellez-Nagel und Harter (88), Périer und Vanderhaeghen (64), Conolly und Mitarbeiter (18) und Freeman (25). Die Isolation von Masern- oder Staupevirus aus Biopsie- oder Sektionsmaterial gelang bislang noch nicht (Legg, 50).

4. Kolar und Mitarbeiter beschrieben eine KBR, die einen Gehirnextrakt eines an SSLE verstorbenen Patienten als Antigen benutzt, der mit Liquor, nicht mit Serum von Patienten mit subakuter Leukoencephalitis positive Reaktionen lieferte (39). Die Reaktion ist nicht streng spezifisch. Ferner glaubt der Autor nachgewiesen zu haben (38), daß eine zelluläre Allergie vom verzögerten Typ eine Rolle in der Pathogenese der Krankheit spielt.

## Diskussion

Die verschiedenen Befunde schienen zum Teil widersprüchlich, zum Teil lassen sie verschiedene Interpretationsmöglichkeiten offen.

Die wenigen Fälle, in denen eine Übertragung einer Encephalitis gelang, brachten keinen entscheidenden Fortschritt, da eine Identifikation und weitere Passage des Erregers schließlich mißlang.

Krücke (45, 92) und Haymaker (32, 79) stellten die Hypothese auf, daß die subakute Panencephalitis (mit Einschlüssen) ein Glied einer Kette von bestimmten Encephalitiden vermutlich einheitlicher Ätiologie ist, als mögliche Ursache diskutieren sie das Herpes simplex-Virus. In der Tat bietet sich dieses Virus, Musterbeispiel einer "persistent tolerated infection" des Menschen, förmlich an, im Tierexperiment lassen sich mit Herpes simplex-verwandten Virusstämmen auch subakute und chronische Encephalitiden erzeugen (nach Sherman, 79).

Obwohl die Herpes simplex-Encephalitis schon lange bekannt ist und beinahe noch länger diskutiert wird, häufen sich erst in der jüngsten Zeit Beobachtungen verifizierter Fälle (Miller et al., 57; Rawls et al., 71; Spaar, 83). Diese Fälle verlaufen in der Regel akut und meistens innerhalb weniger Wochen tödlich, pathologisch-anatomisch entsprechen sie der akuten nekrotischen Encephalitis (van Bogaert). Nicht tödliche Ausgänge bzw. Defektheilungen scheinen möglich zu sein (Kurtzke, 16; Miller, 57; Seitz, 81), wahrscheinlich gibt es auch gutartig verlaufende Fälle (Miller). Die Diagnose beruht auf einem mindestens 4-fachen Titeranstieg, dem Erregernachweis und dem Nachweis von Cowdry A-Kerneinschlüssen. Vielversprechend dürften auch Untersuchungen mit fluoreszierenden Antikörpern und elektronenoptische Untersuchungen sein. Andere Manifestationen einer

Herpes-Infektion fehlen in der Regel, auch in der Vorgeschichte fehlen Herpes simplex-Erkrankungen (Herpes labialis, Herpes progenitalis). Nach Miller und Mitarbeitern (57) findet sich zu Beginn der Krankheit immer ein niedriger Antikörpertiter, was für eine Erstinfektion mit dem ubiquitären Virus spräche, hingegen Rawls und Mitarbeiter (71) halten es für möglich, daß die Herpes-Encephalitis "eine lokal rekurrente Manifestation einer lokalen Herpes simplex-Infektion" ist, der Titer zu Beginn sei hoch genug, eine vorherige Auseinandersetzung mit dem Virus annehmen zu lassen; ferner fanden sie lokalisierte (bitemporale) EEG-Anomalien. Sie verweisen auch auf den Fall von Bornstein und Ser (11), die bei einer Patientin in etwa monatlichen Abständen Herpeseruptionen fanden, die von Anfällen, Kopfschmerzen und bitemporalen EEG-Veränderungen begleitet waren. Der Liquor war unverändert. Bornstein und Ser halten ihren Fall für eine rekurrente lokale Herpeserkrankung des ZNS, was jedoch m.E. nicht als erwiesen betrachtet werden kann.

Einschlußkörperchen und Virus sind anscheinend nur in einem bestimmten Stadium der Krankheit zu erwarten, wie der Fall von Spaar (83) eindrucksvoll dokumentiert.

Für die Herpes-Ätiologie spricht nach Krücke auch die gleichartige Prozeßlokalisation bei akuten und subakuten Einschluß-Encephalitiden. Osetowska kann dies auf Grund einer Nachuntersuchung von 50 Fällen des Institute Bunge nicht bestätigen (60).

Wie erwähnt, kommen immunofluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Methode scheint an sich prädestiniert, definitive Aufschlüsse zu bringen; weitere Untersuchungen sollten vorgenommen werden.

Da serologische Untersuchungen gegen eine kausale Bedeutung des Herpes simplex-Virus sprechen, bleibt im wesentlichen der (vieldeutige) Einschlußkörperbefund als Indiz für die

Herpes-Ätiologie. Eine definitive Klärung im positiven oder negativen Sinne sollte jedoch möglich sein. Bisher kann eine kausale Bedeutung des Herpes-Virus nicht als erwiesen gelten; vielmehr kann die Herpes-Hypothese angesichts der neueren Untersuchungen fallen gelassen werden.

Simpson (1960) (82) diskutiert die Möglichkeit, daß die subakute Panencephalitis eine seltene Manifestation einer Hepatitis-Virus-Infektion ist.

In eine ganz andere Richtung weisen die Untersuchungen von Kolar und Mitarbeitern, die auf "die Rolle der para-infektiösen beziehungsweise immunoalterativen, neuroallergischen Mechanismen in der Pathogenese der SSLE" hinweisen (38-43). In der immunologischen Abwehrreaktion des Organismus sehen sie die eigentliche Ursache der Krankheit und sie erwarten keinen spezifischen Erreger. Man könne "kaum behaupten, daß eine Neuroinfektion, die durch ein bestimmtes Virus verursacht wäre ... immer mit demselben typischen Krankheitsbild begleitet" werde (43). Ferner meinen sie, wie erwähnt (38), eine "delayed hypersensitivity" nachgewiesen zu haben. Sie stützen sich dabei auf folgenden Versuch: Wasserextrahiertes Antigen eines an SSLE verstorbenen Patienten (0,1 ml) wurde Meerschweinchen intracutan verabreicht, denselben Tier(en) wurde intraperitoneal menschlicher Liquor gespritzt (keine Mengenangabe). Mit den Liquorproben von 5 Patienten mit subakuter PanE kam es zu einer positiven Reaktion, i.e. Erythem und Induration an der Stelle der Antigenapplikation (Angaben über Kontrollen sind sehr vage). Tatsächlich bleibt es völlig unklar, um was für eine Reaktion es sich hier handelt. Es fällt nicht schwer zu errechnen, daß mit 10 ml Liquor bestenfalls etwa 45 000 Zellen übertragen wurden, die sich über den gesamten Wirtsorganismus verteilen würden. Es ist kaum anzunehmen, daß diese

für die beschriebene Reaktion ausreichen würden; Versuche, die Zellen abzuzentrifugieren und gegebenenfalls liquorfrei zu übertragen, wurden nicht angestellt. - Der Nachweis einer zellulären Immunreaktion vom verzögerten Typus kann sicher auf Grund dessen nicht als erwiesen gelten.

Ein typisches neurologisches Krankheitsbild spricht auch nicht a priori gegen eine spezifische Virusätiologie, als Beispiel sei nur die Lyssa genannt, zudem ein Musterbeispiel einer "slow virus"-Infektion.

Nach Brody (15) sind bei chronischen progressiven Virusaffektionen drei Arten der Immunreaktion denkbar:

1. Hypoaktivität der Immunreaktion; d.h. der Immunapparat kann (z.B. auf Grund irgend eines Defektes) den Prozeß nicht unter Kontrolle halten.

Beispiel: Maserninfektion bei leukämischen Kindern, möglicherweise die progressive multifokale Leukoencephalopathie bei chronisch kranken Erwachsenen.

2. Progression bei normalen Immunmechanismen.

Beispiel: Lyssa.

3. Hypersensitivität gegen das Virus bzw. Alteration körpereigenen Gewebes durch das Virus und Ingangkommen einer Autoallergischen Krankheit.

Karstad (37) nimmt diesen Pathomechanismus für den "Aleutian disease" der Nerzmarder an.

Die erste Möglichkeit schiene für die bislang vieldiskutierte hypothetische Herpes-Ätiologie denkbar (niedriger Antikörpertiter bei gleichzeitigem Nachweis von Herpesantigen im Gehirn), die dritte angesichts der Dissoziation des Liquor-Eiweißspektrums im Sinne einer (virusinduzierten?) Autoimmunkrankheit mit Manifestation lediglich oder überwiegend im ZNS.

Die erwähnten neuesten Untersuchungen lassen an der viralen Ätiologie der subakuten Panencephalitis wenig Zweifel; nach

den vorliegenden Befunden ist die subakute Panencephalitis (subakute sklerosierende Leukoencephalitis) eine "langsame", subakut bis chronisch verlaufende Pseudomyxovirusinfektion des ZNS; Manifestationen der Viruserkrankung außerhalb des Nervensystems sind bisher nicht nachgewiesen worden.

Legg (50) und Dayan et al. (19) betonen, daß nach den bisherigen Befunden nicht zu entscheiden ist, ob die Infektion durch Masern- oder Staupevirus verursacht wird. Herndon (34) gelang der Nachweis spezifischer Fluoreszenz nur mit Masern-, nicht mit Staupeantikörpern, was für die Masernvirusätiologie spricht.

Die ätiologische Bedeutung eines anderen, bislang unbekannten Virus der Myxovirusgruppe kann jedoch m.E. nicht ausgeschlossen werden.

Soweit ist die wahrscheinlichste Annahme die, daß die Krankheit vom Masernvirus verursacht wird. Sie wirft neue Fragestellungen auf, die Pathogenese der Krankheit bleibt noch zu klären.

Zwei pathogenetische Vorstellungen wären denkbar:

1. Die Krankheit könnte durch eine Reinfektion mit dem Masernvirus verursacht werden. Klinisch gibt es dafür keinen Anhalt, für einen Kontakt mit masernkranken Kindern zu Beginn oder vor Beginn der Symptome ergibt sich aus der Literatur kein Hinweis. Für den Beginn der Krankheit wäre ein Anstieg der spezifischen Antikörper zu fordern; nach den bisherigen Beobachtungen läßt sich diese Frage noch nicht beantworten (Legg).
2. Wahrscheinlicher ist, daß das Virus nach der Erstinfektion latent im Organismus (Cerebrum) vorhanden bleibt (persistent tolerated infection),

um unter bestimmten Bedingungen zu exacerbieren, als "langsame" Viruserkrankung in Erscheinung zu treten.

Unklar bleibt ferner (vorerst), warum die Isolation des Virus aus dem Gewebe mißlingt.

Rustigian (1962) beschrieb eine chronische (experimentelle) Maserninfektion von Hela-Zellen; die Infektion war durch Zellveränderungen (typische Einschußkörperchen), spezifische Fluoreszenz und komplementbindendes Antigen nachweisbar, doch konnte das Virus nicht auf andere Zellkulturen übertragen werden (zit. nach Legg, 50).

Es wäre demnach denkbar, daß das Masernvirus unter bestimmten Bedingungen besondere Veränderungen seiner zellparasitären Adaption erfahren kann, oder Mutationen, durch welche eine Übertragung des adaptierten Virus auf andersartige Zellverbände erschwert oder unmöglich wird. - Vielleicht wäre der Versuch einer Übertragung auf Gliazellkulturen lohnenswert. Übertragungen auf Tiere (mit monate- und jahrelanger Beobachtung) sollten fortgesetzt werden.

Bereits jetzt ist zu fordern, daß bei unklaren neurologischen Krankheiten des Kindesalters und bei Verdacht auf subakute Panencephalitis die Masernantikörper bestimmt werden sollten. Vermutlich wird diesem Befund in Zukunft auch diagnostische Bedeutung zukommen.

Die jetzt weitgehende ätiologische Klärung des Krankheitsbildes läßt hoffen, daß sich auch therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung des Prozesses abzeichnen werden. Angesichts des bisher hoffnungslosen Verlaufs sollten alle sich anbietenden therapeutischen Möglichkeiten versucht werden: Gaben von Hyperimmunserum oder Rekonvaleszentenserum, Verabreichung von Masernimpfstoff unter der Vorstellung der Aktivierung immunologischer Abwehrvorgänge, schließlich Versuche mit neueren antiviralen Substanzen.

### Zusammenfassung

Die subakute Panencephalitis (subakute sklerosierende Leukoencephalitis) ist eine nicht ganz seltene Krankheit des ZNS, sie befällt vorwiegend Kinder und Jugendliche, der Ausgang ist in der Regel tödlich. Die ersten Veröffentlichungen (Bodechtel und Guttmann, Dawson, Pette und Döring, van Boegaert) stammen aus den 30er Jahren, seither ist die Krankheit vielfach, auch in Hand- und Lehrbuchartikeln, beschrieben worden. Die Diagnose kann in der Regel klinisch gestellt werden. Pathologische Anatomie, Klinik und Laborbefunde werden eingehend erläutert. Besonderes Gewicht wird auf die Analyse der cerebrospinalen Flüssigkeit gelegt, die Angaben der Literatur werden statistisch ausgewertet. Der wichtigste Liquorbefund ist die extreme, isolierte -Globulinvermehrung ohne entsprechende Serumveränderungen, Hinweis auf die hohe "liquoreigene" Globulinproduktion.

Im kasuistischen Teil wird über 5 Patienten der Münchener Universitäts-Nervenklinik berichtet. Die beiden ersten Fälle sind mit Sicherheit subakute Panencephalitiden, bei den drei weiteren Fällen mußte auf Grund des Liquorbefundes und der Klinik die Erkrankung mit in Erwägung gezogen werden. Zwei dieser drei Patienten waren sicher an andersartigen subakuten Encephalitiden erkrankt. Alle drei Patienten hatten Liquoren, die weitgehend mit denen bei Leukoencephalitis übereinstimmen, bzw. von diesen nicht unterscheidbar sind. Als wichtiges Ergebnis der Arbeit muß daher festgestellt werden, daß die herkömmlichen Liquoruntersuchungen (einschließlich Elektrophorese) keinen krankheitsspezifischen Befund liefern. Die Liquoruntersuchung ist jedoch zur Diagnose unerläßlich und, neben dem EEG, häufig richtungsweisend.

In den folgenden Kapiteln werden die Differentialdiagnose besprochen und eine nosologische Einordnung der 3 unklaren

Fälle versucht, wobei auf ähnliche Beobachtungen der Literatur verwiesen wird. Anhand der eigenen Fälle wird auf die Bedeutung einer "Auslösung" der Krankheit, auf die Rolle vorhergehender Traumen und Infektionen eingegangen.

Ätiologisch ist die SSLE (Panencephalitis) mit vollem Recht weiterhin als Viruserkrankung einzuordnen; die Befunde, die diese Krankheit als neuroallergisch erscheinen lassen, besitzen wenig Beweiskraft, allergische Mechanismen sind im übrigen mit der Annahme einer viralen Ätiologie durchaus vereinbar. Ätiologische Forschungen kamen in vergangenen Jahren und Jahrzehnten zu negativen bzw. widersprüchlichen Ergebnissen; in den letzten Jahren sind jedoch mit den verschiedensten Methoden (Elektronenmikroskopie, Immunofluoreszenz, serologische Untersuchungen) Beobachtungen gemacht worden, die ein Paramyxovirus, vermutlich das Masernvirus, als verantwortliches pathogenes Agens erscheinen lassen. Diese Ergebnisse, die Möglichkeiten der Pathogenese und die zu folgernden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen werden abschließend skizziert und diskutiert.

Literaturverzeichnis

1. Adams, J.A., C. Baird and L. Filloy: Inclusion bodies in measles encephalitis. J. Am. Med. Ass. 195, 290-298 (1966).
2. Balthasar, K.: Zur Kenntnis der Panencephalitis nodosa (Pette). Arch. Psychiat. 117, 667-681 (1944).
3. Bauer, H.: CSF findings in panencephalitis. In: Van Bogaert u.a.: Encephalitides, S. 675-680. Elsevier (Amsterdam) 1961.
4. Bieling, R. und G. Poetschke: Allgemeine Pathogenese der Viruskrankheiten des Zentralnervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Viruswanderung (Hodogenese). In: Henke-Lubarsch: Hdb. d. spez. path. Bd. 13/2 A, S. 101-161 (1958).
5. Biegeleisen, J.Z., Jr., L.V. Scott and V. Lewis, Jr.: Rapid diagnosis of herpes simplex infection with fluorescent anti body. Science 129, 640-641 (1959).
6. Bodechtel, G. und Guttmann, E.: Diffuse Encephalitis mit sklerosierender Entzündung des Hemisphärenmarks. Z. ges. Neurol. u. Psychiat. 133, 601-619 (1931).
7. van Bogaert, L.: Sur la leuco-encéphalite sclérosante subaigue. Revue neurol. 81, 77-78 (1945).
8. -: Sur une leuco-encéphalite sclérosante subaigue. (Deuxième mémoire.) Revue neurol. 87, 1-25 (1952).
9. -: Un diagnostic clinique possible: Celui de la leuco-encéphalite sclérosante subaigue. J. Nerv. Dis. 116, 1065-1071 (1952).
10. -: Die klinische Einheit und pathologisch-anatomische Variationsbreite der subakuten sklerosierenden Leuko-encephalitis. Wiener Z. Nervenheilk. 13, 185-203 (1957).

11. Bornstein, B. und I. Ser: Epileptiforme Anfälle bei Herpes simplex recidivans. *Confinia neurol.* 14, 1-8 (1954).
12. Bouteille, M., C. Fontaine, Cl. Vedrenne et J. Delarue:  
Sur un cas d'encéphalite subaigue à inclusions.  
Etude anatomo-clinique et ultrastructurale.  
*Revue neurol.* 113, 454-458 (1965).
13. Brain, W.R., J.G. Greenfield and Dorothy S. Russell:  
Subacute inclusion encephalitis (Dawson type).  
*Brain* 71, 365-385 (1948).
14. Brierley, J.B., J.A.N. Corsellis, S. Hierons and S. Nevin:  
Subacute encephalitis of later adult life.  
Mainly affecting the limbic areas.  
*Brain* 83, 357-368 (1960).
15. Brody, J.A.: Concluding remarks. Symposium on CHINA-Viruses.  
Current Topics Microbiol. Immunol. 40, 64-70 (1967).
16. Canal, N., and Torck, P.: An epidemiologic study of sub-  
acute sclerosing leukoencephalitis in Belgium.  
*J. Neurol. Sci.* 1, 380-389 (1964).
17. Carels, G.: Les paroxysmes électroencéphalographiques  
périodiques. Leur significations et caractères dans  
la LESS et dans certain syndromes myocloniques  
d'évolution subaigue ou chronique. *World Neurol.*  
1, 524-534 (1960).
18. Conolly, J.H., I. Allen, L.J. Hurwitz and J.D. Millar:  
Measles-virus antibodies and antigen in subacute  
sclerosing panencephalitis. *Lancet* (1967) I, 542-544.
19. Dayan, A.D., J.V.T. Gostling, J.L. Greaves, D.M. Stevens  
and M.A. Woodhouse: Evidence of a pseudomyxovirus  
in the brain in subacute sclerosing leucoencephalitis.  
*The Lancet* (1967) I, 980-981.
20. Delank, A.W. und G.v. Schimmelpfennig: Klinischer Beitrag  
zur subakuten Panencephalitis (unter besonderer  
Berücksichtigung elektrophoretischer Liquor-Liwei-  
untersuchungen). *Arch. Psychiat. u. Z. Neurol.* 193,  
607-615 (1955).

21. Dencker, S.J. and O. Kolár: The cerebrospinal fluid gamma-globulin profile in subacute sclerosing leuco-encephalitis. An immunoelectrophoretic study. *Acta Neurol. Scand.* 41, Suppl. 13, 135-140 (1965).
22. Dawson, J.R.: Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. (Second report.) *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 31, 685 (1934).
23. Editorial: Herpes simplex encephalitis. *J. Am. Med. Ass.* 189, 1144 (1966).
24. Eicke, H.W. und W. Ziegler: Ein Beitrag zur Frage der atypischen Encephalitis. *Nervenarzt* 21, 312-318 (1950).
25. Freeman, J.M.: Virusencephalitis "Dawson.". *Praxiskurier* 10, 10. Mai 1967 (Referat über die 37. Jahrestagung der Society for Pediatric Research, Atlantic City, 1967).
26. Frick, E. und L. Scheid-Seydel: Untersuchungen mit J<sup>131</sup> markiertem Gammaglobulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper. *Klin. Wschr.* 36, 857-863 (1956).
27. Frick, E.: Immuno-histologische Untersuchungen über die intrathekale Gamma-Globulinbildung bei der allergischen Encephalomyelitis. *Z. ges. exp. Med.* 138, 408-411 (1964).
28. Foley, J. and Williams, D.: Inclusion encephalitis and its relation to subacute sclerosing leucoencephalitis. *Quart. J. Med.* 22, 157-194 (1953).
29. Geets, W. et L. van Bogaert: Une leuco-encéphalite subaigue avec un important syndrome psychique hallucinatoire. *Encéphale* (Paris) 44, 405-413 (1955).
30. Greenfield, J.G.: *Greenfield's Neuropathology* (2nd Edition), London, 1963.
31. Haymaker, W.: Mosquito-borne encephalitides. In: Van Bogaert u.a.: *Encephalitides*. *Elvesier* (Amsterdam) 1961, S. 38-56.

32. Haymaker, W.: Pathology of viral inclusion encephalitis: Acute and subacute. Psychiat. Neurol. Japon. 61, 443-481 (1959).
33. Heidrich, R. und W. Wünscher: Katatoniformes Zustandsbild im Verlauf einer Leukoencephalitis. Psychiat. Neurol. und med. Psychol. (Lpz.) 13, 241.247 (1961).
34. Herndon, R.M.: Masernvirus für Leukoencephalitis verantwortlich. (Referat über einen Vortrag vor der Jahrestagung der American Ass. of Neuropathologists 1967.) Medical Tribune (1967) Nr. 45, S. 33.
35. Jellinger, K. und F. Seitelberger: Beitrag zur "progressiven multifokalen Leukoencephalopathie". Dtsch. Z. Nervenheilk. 187, 749-769 (1965).
36. Kalm, H.: Über die Stellung der Panencephalitis (Pette-Döring) zur subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (van Bogaert). Dtsch. Z. Nervenheilk. 169, 89-110 (1952).
37. Karstad, L., Aleutian disease: A slowly progressive infection in mink. Current Topics Microbiol. Immunol. 40, 9-21 (1967).
38. Kolář, O., L. Behounkova und U. Haskova-Messner: Die verzögerte Hypersensibilität (delayed hypersensitivity) in der Pathogenese der subakuten Panencephalitiden. Acta Univ. Palack. Olomuc. 34, 289-293 (1964).
39. -, -, und A. Kadlec: Zur Frage der Komplementbindungsreaktion im Liquor cerebrospinalis bei der subakuten sklerotisierenden Leukoencephalitis bzw. der subakuten Panencephalitis. Acta Univ. Palack. Olomuc. 34, 301-305 (1964).
40. -, M. Uvizl, B. Zapletal, H. Farkova, V. Havlicek und J. Dusek: Zur Ätiopathogenese der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis bzw. Panencephalitis. Acta Univ. Palack. Olomuc. 34, 289-293 (1964).

41. Kolář, O.: Zur Frage der diagnostischen Bedeutung der Gamma-Globuline im Liquor cerebrospinalis bei der subakuten sklerotisierenden Leukoencephalitis bzw. der subakuten Panencephalitis.  
Acta Univ. Palack. Olomuc. 34, 307-315 (1964).
42. -, J. Kytlicova und M. Ulbricht: Beitrag zur qualitativen Analyse der Gammaglobulin fraktion durch Isoagglutinin-Titerbestimmung im Liquor cerebrospinalis bei der subakuten sklerotisierenden Leukoencephalitis. Acta Univ. Palack. Olomuc. 34, 331-336 (1964).
43. -, T. Prasilová, J. Trnecka, O. Doubrava und M. Barragan: Zur Frage der parainfektösen Mechanismen in der Pathogenese der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis. Nervenarzt 35, 363-366 (1964).
44. Krücke, W.: Über Virusencephalitiden mit Einschlußkörperchen und die Neuropathologie der experimentellen Herpes-B-Virusinfektion.  
Wiener Z. Nervenheilk. 18, 127-158 (1960).
45. -: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis (akute, subakute und chronisch-rezidivierende Encephalitis mit Einschlußkörperchen).  
Nervenarzt 28, 289-301 (1957).
46. Kurtzke, J.F.: Inclusion body encephalitis. A nonfatal case. Neurology (Minneap.) 6, 371-376 (1956).
47. Laciga, L.: Electrophoretic studies of the cerebrospinal fluid and serum protein fractions in a case of subacute sclerosing leukoencephalitis (van Bogaert). In: L. van Bogaert: Encephalitides.  
Elvesier (Amsterdam) 1961, S. 653-656.
48. Landau, W.M. and S.A. Luse: Relapsing inclusion encephalitis (Dawson type) of eight years' duration.  
Neurology (Minneap.) 8, 669-676 (1958).

49. Leblascle, J.: Leuco-encéphalite sclerosante subaigue d'evolution prologée. Sém. Hôp. Paris 37, 1341-1346 (1961).
50. Legg, N.J.: Virus antibodies in subacute sclerosing panencephalities: A study of 22 patients. Brit. Med. J. (1967) 3, 350-352.
51. Løken, A.C.: Atypical necrotising encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 302-304.
52. Lowenthal, A., D. Karcher and M. van Sande: The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma-globulins. J. Neurochem. 6, 51-56 (1960).
53. Macken, J. et F. Lhermitte: Zit. nach Sherman, F.E., R.L. Davis and W. Haymaker (79).
54. Martin, M.L., J.-J. Martin et P. Torck: Les antécédents traumatiques dans la leuco-encéphalite sclérosante subaigue (LESS). Livre Jubilaire Docteur Ludo van Bogaert. Brüssel (1962), S. 550-556.
55. Martin, F., J. Macken et R. Hess: Sur une encéphalite subaigue ayant les caractères de la leuco-encéphalite sclérosante avec inclusions (Étude anatomo-clinique, biologique et électroencéphalographique de la première observation Suisse). Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 66, 217-260 (1950).
56. Metz, Henri, M. Gregoriou and P. Sandifer: Subacute sclerosing panencephalitis. A review of 17 cases with special reference to clinical diagnostic criteria. Arch. Dis. Childhood 39, 554-557 (1964).
57. Miller, J.F., F. Hesser and V.N. Tompkins: Herpes simplex encephalitis. Report of 20 cases. Ann. Int. Med. 64, 92-103 (1966).

58. Mitov, G., G. Usinoff, S. Bozhinov and I. Georgiev:  
On the etiology of progressive hyperkinetic  
encephalitis in Bulgaria.  
Doklady Bolg. Akad. 19, 173-175 (1966).
59. Müller, E.: Gibt es einen für die sog. Panencephalitis  
pathognomonischen hirnelektrischen Befund?  
Dtsch. Z. Nervenheilk. 172, 183-187 (1954).
60. Osetowska, E.: The distribution of telencephalic lesions  
in subacute sclerosing leukoencephalitis  
(pathological examination of 50 cases). In:  
L. van Bogaert: Encephalitides Elviesier (Amsterdam)  
1961, S. 413-469.
61. Pampligione, G.: Polymyographic studies of some  
involuntary movements in subacute sclerosing pan-  
encephalitis. Arch. Dis. Childhood 39,  
558-563 (1964).
62. Pearce, J.M.S. and D.D. Barwick: Recovery from presumed  
subacute inclusion encephalitis.  
Brit. Med. J. 1964 II, 611-613.
63. Pelc, J.-O., O. Périer et L. Quersin-Thiry: Resultants  
expérimentaux obtenues dans l'encéphalite humaine,  
type encéphalite subaigue à inclusions, leuco-  
encéphalite sclérosante subaigue.  
Revue Neurol. 98, 3-24 (1958).
64. Périer, O. et J.J. Vanderhaeghen: Indications étiolog-  
iques apportées par la microscopie électronique  
dans certaines encéphalites humaines.  
Revue Neurologique 115, 250-254 (1966).
65. Petschke, H., H. Schinko and F. Seitelberger: Neuropath-  
ological studies on subacute sclerosing leuco-  
encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides.  
Elviesier (Amsterdam) 1961, S. 353-385.

66. Pette, H. und Döring: Über einheimische Panencephalomyelitis vom Typ der Encephalitis japonica. Dtsch. Z. Nervenheilk. 149, 7-44 (1939).
67. - und H. Kalm: Die entzündlichen Krankheiten des Gehirns und seiner Häute. In: G. von Bergmann, W. Frey und H. Schwiegk: Handbuch der Inneren Medizin Bd. V,3, S. 106-254 (1953).
68. Prick, J.J.G. and H.J.G.Y. Wyers: Diagnostic difficulties of leucoencephalitis with subacute course. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 509-522.
69. Radermecker, J.: Das Elektroencephalogramm der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis und seine Variationsbreite. Wiener Z. Nervenheilk. 13, 205-223 (1957).
70. - and Ch.M. Poser: The significance of repetitive paroxysmal electroencephalographic patterns. Their specificity in subacute sclerosing leukoencephalitis. World Neurology 1, 422-431 (1960).
71. Rawls, W.E., P.J. Dyck, D.W. Klaas, H.D. Greer and E.C. Hermann: Encephalitis associated with herpes simplex. Ann. Int. Med. 64, 104-115 (1966).
72. de Risio, C.: Electrophoretic investigation in a few inflammatory processes of the CNS encountered in clinical and experimental pathology. Encephalitides (Ed. L. van Bogaert), S. 671-674. Elsevier (Amsterdam) 1961.
73. Sabin, A.B. and G. Messori: Fluorescent antibody technique in the study of fixed tissue from patients with encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 621-626.
74. van Sande, M., D. Karcher and A. Lowenthal: Electrophoretic observations in subacute sclerosing leucoencephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 684-689.

75. Schiøtt, C.R.: On the significance of inclusion bodies in subacute encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 410-413.
76. Schmidt, R.M.: The protein profile of the cerebrospinal fluid in encephalitis, with special reference to the electrophoretic pattern. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 657-660.
77. -: Das Liquoreiweißspektrum und seine differential-diagnostische Bedeutung bei Entzündungen und Tumoren des ZNS. Dtsch. Z. Nervenheilk. 187, 122-135 (1965).
78. Schubert, P.: Atypischer Fall einer subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (van Bogaert). Acta Neuropath. 6, 93-97 (1966).
79. Sherman, F.E., R.L. Davis and W. Haymaker: Subacute inclusion encephalitis: Report of a case, with observations on the fluorescent anti-herpes simplex antibody reaction. Acta Neuropath. 1, 271-288 (1961).
80. Seitelberger, F.: Contribution to the histopathology of van Bogaert's subacute sclerosing leukoencephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. Elsevier (Amsterdam) 1961, S. 340-352.
81. Seitz, D.: Akute nekrotisierende Encephalitis mit protrahiertem Verlauf. Dtsch. Z. Nervenheilk. 189, 39-52 (1966).
82. Simpson, J.A.: Subacute inclusion body encephalitis: A possible association with infective hepatitis. Lancet 1961, II, 685-687.
83. Spaar, F.-W.: Über nekrotisierende Encephalitiden und Herpes simplex-Encephalitis im Erwachsenenalter. Mit Bericht über einen intra vitam nachgewiesenen Fall von tödlicher Encephalitis durch Herpes-Virus. Dtsch. Z. Nervenheilk. 187, 364-396 (1965).

84. Spatz, H.: Encephalitis. In: O. Bumke, Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XI, S. 157-288. Berlin (1930).
85. Stadler, H.: EEG-Beobachtungen an einem Fall von subakuter sklerosierender Leukoencephalitis. Zentralbl. ges. Neur. Psychiat. 155, 235-236 (1960).
86. Stocker, I.: Zur Frage der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis. Arch. Kinderheilk. 161, 245-258 (1960).
87. Tariska, S.: The vasal mechanism responsible for the pathological reactions of subacute progressive pan-encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides. (Amsterdam) 1961, S. 541-559.
88. Tellez-Nagel, I. and D.H. Harter: Subacute sclerosing leucoencephalitis: Ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmatic inclusions. Science 154, 899-901 (1966).
89. Toga, M. and P. Martin: A case of subacute sclerosing leukoencephalitis following smallpox vaccination. In: L. van Bogaert: Encephalitides, S. 537-540. (Amsterdam) 1961 (Elsevier).
90. Ulrich, J. and M. Kidd: Subacute inclusion body encephalitis. A histological and electron microscopical study. Acta Neuropath. 6, 359-369 (1966).
91. Usunoff, G., S. Bojinov, Iv. Georgiev and Iv. Tchancov: Electrophoretic studies of the protein fractions in CSF and sera of patients with subacute progressive hyperkinetic encephalitis. In: L. van Bogaert: Encephalitides, S. 681-683. (Amsterdam) 1961 (Elsevier).
92. Weisse, K. und W. Krücke: Die Einschlusskörperchen-Encephalitiden. Dtsch. med. Wschr. 84, 777-781 (1959).

93. Waksman, B.H. and R.D. Adams: Infectious leukoencephalitis. A critical comparison of certain experimental and naturally occurring viral leukoencephalitides with Experimental Allergic Encephalomyelitis. J. Neuropath. Exp. Neurol. 21, 491-518 (1962).
94. Zappoli, R.: Transient electroencephalographic pattern characteristic of subacute leuko-encephalitis in a case of acute head injury. Electroenc. Clin. Neurophysiol. 11, 571-575 (1959).

## Lebenslauf

Am 3.9.1941 wurde ich als Sohn des Oberbaurats Wilhelm Bruno und seiner Ehefrau Lisa, geb. Schwantag in Detmold geboren.

Dort besuchte ich die Volksschule (4 Jahre) und das Gymnasium. Ein Jahr lang (1959) war ich als Austauschschüler in den USA. 1961 bestand ich das Abitur.

Im Sommersemester desselben Jahres begann ich mein Medizinstudium in Mainz, bestand dort das Vorphysikum. Seit meinem 4. Semester studierte ich in München, wo ich die Ärztliche Vorprüfung (1963) und das Staatsexamen (Februar 1967) bestand.





